

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**Determinación Plasmática de Endoglina en
Pacientes Pediátricos con Hemangiomas y
Malformaciones Vasculares**

TESIS DOCTORAL

Gloria María Rosales Solís

Directores: Dr. Juan Carlos López Gutiérrez
Dra. Luisa María Botella Cubells

Madrid, 2016



JUAN CARLOS LÓPEZ GUTIÉRREZ, PROFESOR ASOCIADO DE PEDIATRÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SECCIÓN DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE MADRID, y

LUISA MARÍA BOTELLA CUBELLS, INVESTIGADORA CIENTÍFICA DEL CSIC EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CELULAR Y MOLECULAR DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB) DEL CSIC,

CERTIFICAN QUE: Dña. **Gloria María Rosales Solís**, Licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México y Médico Especialista en Dermatología Pediátrica, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación **“Determinación plasmática de endoglina en pacientes pediátricos con hemangiomas y malformaciones vasculares”**, estudio que consideramos completamente satisfactorio para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Autónoma de Madrid.

Madrid, 18 de abril de 2016

Fdo.: Juan Carlos López Gutiérrez

Fdo.: Luisa María Botella Cubells

AGRADECIMIENTOS:

al Dr. **Juan Carlos López Gutiérrez** y a la Dra. **Luisa María Botella Cubells** por la dirección y corrección de este trabajo de Tesis. Sus enseñanzas científicas y su calidad humana han sido para mí de gran valor.

al Dr. **Isaías Rodríguez Balderrama**, por la lectura y revisión de todo el documento y su asesoría en la evaluación estadística de los datos de este trabajo de Tesis Doctoral.

al Dr. **Manuel de la O Cavazos** por la confianza en la realización de este proyecto y brindarme el apoyo necesario.

a la Dra. **Sylvia Aidé Martínez Cabriales** por su generosa y valiosa colaboración para la realización de este trabajo.

a las **Enfermeras, Pasantes y Colaboradores** del **Departamento de Pediatría** de la Facultad de Medicina de la UANL, que contribuyeron con su dedicación y esfuerzo a la atención de los pacientes y a la elaboración de esta Tesis.

a la Dra. **Inmaculada Santos**, por su tiempo y dedicación a la revisión del escrito de esta tesis y mejorarla con sus aportaciones.

al Dr. **Javier Regadera**, especialmente por sus consejos académicos como Tutor del Programa de Relaciones Internacionales de la UANL con la UAM.

DEDICATORIA:

a **César**

por alentarme a mejorar cada día, y tomar mi lugar dentro de la familia cuando
estuve ausente por causas laborales y académicas.

a **Hana y Becky**

por ser mi mayor motivo para mejorar cada día como madre,
como médico y como ser humano.

a **Mis Padres,**

por su paciencia y apoyo a lo largo de mi vida.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES	2
1.2 CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES	5
1.2.1 <i>Tumores Vasculares</i>	5
1.2.2 <i>Malformaciones Vasculares</i>	11
1.2.2.1 Simples	12
1.2.2.2 Mixtas o Combinadas	15
1.2.3 <i>Complicaciones de las Malformaciones Vasculares</i>	17
1.2.3.1 Complicaciones de las Malformaciones Linfáticas	17
1.2.3.2 Complicaciones de las Malformaciones Venosas	18
1.2.3.3 Coagulación Intravascular Localizada	19
1.2.3.4 Hipertensión Arterial Pulmonar	20
1.2.3.5 Complicaciones de las Malformaciones Arteriovenosas	21
1.3 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	21
1.3.1 <i>Anatomía Vascular de la Piel</i>	22
1.3.2 <i>Fisiología Celular Vascular</i>	22
1.3.3 <i>Histopatología de los Tumores Vasculares en la Infancia</i>	24
1.3.4 <i>Histopatología de las Malformaciones Vasculares Congénitas</i>	27
1.4 MARCADORES CELULARES EN ANOMALÍAS VASCULARES CONGÉNITAS	28
1.4.1 <i>Estructura y Función</i>	31
1.4.2 <i>Funciones Independientes de TGF-β</i>	33
1.5 EVOLUCIÓN CLÍNICA	34
1.5.1 <i>Tumores</i>	34
1.5.1.1 Hemangioma Proliferativo Involutivo	34
1.5.1.2 Hemangioma Congénito	44
1.5.1.3 Angioblastoma	45
1.5.1.4 Hemangioendotelioma Kaposiforme	45
1.5.1.5 Hemangiopericitoma	46
1.5.2 <i>Malformaciones</i>	46
1.5.2.1 Malformaciones Capilares	46
1.5.2.2 Malformaciones Venosas	52
1.5.2.3 Malformaciones Linfáticas	57
1.5.2.4 Malformaciones Arteriovenosas	58
1.6 TRATAMIENTO	60
1.6.1 <i>Hemangiomas Proliferativos</i>	60

1.6.2	<i>Hemangiomas Congénitos</i>	62
1.6.3	<i>Angioblastoma</i>	63
1.6.4	<i>Hemangioendotelioma Kaposiforme</i>	63
1.6.5	<i>Otros Tumores</i>	64
1.6.6	<i>Malformaciones Capilares</i>	64
1.6.7	<i>Malformaciones Venosas</i>	65
1.6.8	<i>Malformaciones Arteriovenosas</i>	65
1.6.9	<i>Malformaciones Linfáticas</i>	67
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	69
2.1	HIPÓTESIS	70
2.2	OBJETIVOS	70
3.	PACIENTES Y MÉTODOS	72
3.1	PACIENTES	73
3.2	MÉTODOS	74
3.2.1	<i>Estudio Clínico</i>	74
3.2.2	<i>Marcadores Moleculares</i>	74
3.2.3	<i>Estudio Estadístico</i>	75
4.	RESULTADOS	77
4	DISCUSIÓN	102
5	CONCLUSIONES	114
6	RESUMEN	117
7	SUMMARY	120
8	REFERENCIAS	123

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES

Las anomalías vasculares son desórdenes del endotelio que afectan capilares, vénulas, arterias ó vasos linfáticos. La prevalencia estimada, a nivel mundial, es de aproximadamente 4,5% y afecta comúnmente a cabeza y cuello de la población pediátrica. Las anomalías vasculares pueden causar problemas psicológicos, hemorragias, infecciones, obstrucción, dolor, trombosis, ulceraciones y destrucción de estructuras importantes. La morbilidad sistémica puede incluir falla cardíaca congestiva, coagulación intravascular diseminada, embolismo pulmonar, trombocitopenia y sepsis.

El campo de las anomalías vasculares es confuso debido a que: 1) existen numerosos tipos de lesiones, 2) diferentes anomalías pueden parecerse, 3) la terminología imprecisa es común.

En 1982 Mulliken y Glowacki¹ propusieron un sistema de clasificación de las marcas de nacimiento vasculares que correlacionaba la evolución natural y el examen físico con las características del endotelio.¹ Esta clasificación ya es clásica y se revisa cada dos años por la *International Society for the Study of vascular Anomalies* (ISSVA). La clasificación actual (2014) se resume en las Tablas 1-3.

Este esquema dividió las lesiones vasculares de la lactancia y la niñez en dos tipos principales: tumores vasculares, que muestran hiperplasia endotelial, y malformaciones vasculares, que representan un defecto localizado en la morfogénesis vascular. Los tumores vasculares, se clasifican en hemangiomas, son los más frecuentes, y en otros, donde se incluyen: Hemangioendotelioma kaposiforme, angioma en penacho, granuloma piógeno, sarcoma de kaposi y angiosarcoma.

Esta simplificación ha permitido ir eliminando la terminología descriptiva (cavernoso, tuberoso, en fresa, racimoso, etc.) y sustituyéndola por una nomenclatura básica reducida a unos pocos nombres: hemangioma, malformaciones capilares, venosas, arteriales, linfáticas y mixtas.²

Tabla 1. Clasificación actual ISSVA de las Anomalías Vasculares.

Anomalías Vasculares				
Tumores Vasculares	Malformaciones Vasculares			
	Simples	*Combinadas	Anomalías de Vasos Mayores	Asociadas a Otras Anomalías
Benigno	<u>Malformaciones:</u> Capilares Linfáticas Venosas Arteriovenosas ⁺ <u>Fístula</u> Arteriovenosa ⁺	CVM (capilar venosa)	<u>Afectan:</u> Linfáticos Venas Arterias	Sd Klippel-Trenaunay
Localmente agresivo o borderline		CLM (capilar linfática)		Sd Parkes Weber
Maligno		LVM (linfática venosa)	<u>Anomalías de:</u> Origen Curso Número Longitud Diámetro Válvulas Comunicación Persistencia	Sd Servelle-Martorell
		CLVM (capilar linfática venosa)		Sd Sturge-Weber
		CAVM (capilar arteriovenosa) ⁺		Sd Maffucci
		CLAVM (capilar linfática arteriovenosa) ⁺		Sd CLOVES
		CVAVM (capilar venosa arteriovenosa)		Sd Proteus
		CLVAVM (capilar linfática venosa arteriovenosa)		Sd Bannayan-Riley-Ruvalcaba

(*): Dos o más malformaciones vasculares en una lesión. (+): Lesiones de alto flujo.

Tabla 2. Clasificación actual ISSVA de los Tumores Vasculares.

Tumores Vasculares		
Benignos	Localmente Agresivos o Borderline	Malignos
Hemangioma infantil Hemangioma congénito Angioma copetudo Hemangioma células fusiformes Hemangioma epiteloide Granuloma piógeno	Hemangioendotelioma Kaposiforme Hemangioendotelioma retiforme Angioendotelioma intralinfático papilar (PILA), tumor Dabska Hemangioendotelioma compuesto Sarcoma de Kaposi Otros	Angiosarcoma Hemangioendotelioma epiteloide Otros

Tabla 3. Clasificación actual ISSVA de las Anomalías Vasculares Simples.

Anomalías Vasculares Simples	
Malformaciones Capilares (CM)	
CM cutánea o mucosa	
CM con sobrecrecimiento óseo y/o de partes blandas	
CM con CNS y/o anomalías oculares (Sd. Sturge-Weber)	
CM de CM-AVM	
CM de MICCAP (malformación microcefalia-capilar)	
CM de MCAP (malformación megalencefalia capilar-polimicrogria)	
Telangiectasia	
Telangiectasia hereditaria hemorrágica (diferentes tipos)	
Otras	
Cutis marmorata telangiectásica congénita	
Nevus simple / parche asalmonado / “beso del ángel” / “marca de la cigüeña”	
Otros	
Malformaciones Linfáticas (LM)	
Comunes (quísticas)	
Macroquísticas	
Microquísticas	
Quístico mixto	
Anomalía linfática generalizada	
LM en enfermedad Gorham-Stout	
LM en tipo de canal	
Linfedema primario	
Otros	
Malformaciones Venosas (VM)	
Comunes	
VM familiares cutáneo-mucosas	
Síndrome de nevo de ampolla azul	
Malformación glomovenosa	
Malformación cavernosa cerebral	
Otras	
Malformaciones Arteriovenosas (AVM)	
Esporádica	
En HHT	
En CM-AVM	
Otras	
Fístula Arteriovenosa (AVF) (congénita)	
Esporádica	
En HHT	
En CM-AVM	
Otras	

1.2 CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES

Como ya hemos señalado, partiendo del simplicismo práctico de la clasificación de Mulliken y Glowacki,¹ se ha producido un enriquecimiento paulatino de la misma que añade cierta complejidad inevitable pero que no la desvirtúa. Actualmente es más correcto separar dos grandes grupos de anomalías vasculares.

A.- Tumores vasculares.

B.- Malformaciones vasculares.

Ambos siguen rigiéndose por los conceptos biológicos iniciales, pero los grandes estudios multicéntricos y las nuevas técnicas inmunohistoquímicas los han diversificado.

1.2.1 *Tumores Vasculares*

A) Hemangiomas

Son los tumores vasculares más frecuentes. Su frecuencia se estima entre un 5-10% de la población menor de 1 año de vida, aunque en estudios más recientes *Chang* plantea que entre 4 y 5%, una revisión sistemática sugiere que la incidencia real podría ser más baja.³ Los Hemangiomas Infantiles (HI) son más comunes en el sexo femenino, en prematuros (en especial aquellos con peso al nacer menor de 1500 gramos), caucásicos, en niños cuyas madres tuvieron biopsias de las vellosidades coriónicas durante el embarazo y en productos de embarazos múltiples. Los hemangiomas habitualmente no están presentes al nacimiento. Crecen rápidamente durante el primer año de vida (fase proliferativa) y posteriormente involucionan de forma progresiva durante un período que puede llegar a durar entre 7 y 10 años (fase involutiva). Los hemangiomas congénitos y aquellos que no involucionan se consideran entidades raras.⁴

La fase proliferativa inicial de crecimiento posnatal rápido del hemangioma dura de 3 a 6 meses, y raramente, más de 18 meses. La fase involutiva es gradual y dura de 2 a 6 años y ha finalizado entre los 7 y 10 años de edad.

El ritmo de involución varía mucho de un niño a otro y no guarda relación con el tamaño, la localización o el aspecto de la lesión. El comienzo de la fase involutiva se asocia

con un aumento de la apoptosis celular durante el segundo año de vida. Alrededor del 50% de los niños conservan una piel normal luego de la involución, mientras que el resto presenta grados variables de telangiectasias, atrofia, residuos fibrosos y grasos o cicatrización (en especial si hubo ulceración durante la lactancia).⁵⁻⁷

El signo inicial de un hemangioma incipiente puede ser una mácula “empalidecida” hipopigmentada con telangiectasias o sin ella (de aspecto semejante a un nevo anémico) o una placa eritematosa o equimótica superficial, con superficie y límites irregulares. Es característico observar varias venas grandes de drenaje que irradian desde el tumor. La mayoría de los hemangiomas crecen hasta alcanzar un tamaño que oscila entre 0,5 y 5 cm de diámetro, mientras que algunos afectan grandes áreas de la cara, el tronco o las extremidades. El 80% de los recién nacidos afectados tienen una sola lesión, localizada más frecuentemente en la cabeza o el cuello (60%), sitios seguidos por el tronco (25%) y las extremidades (15%).⁷

Aunque en general las características del crecimiento de los hemangiomas han sido reconocidas, los detalles específicos acerca del crecimiento del hemangioma y la información de los diferentes patrones de crecimiento entre los subtipos de hemangiomas aún son desconocidos.⁸ Los hemangiomas afectan aproximadamente 1 de cada 10 niños. Son más comunes en caucásicos presentándose en más del 12%, se presentan más en mujeres que en hombres, en una proporción 3:1. Aproximadamente el 30% de los hemangiomas son imperceptibles al nacimiento, dos tercios se hacen evidentes durante la primera y cuarta semanas de vida. Usualmente 80% de todos los hemangiomas son lesiones únicas, pero 20% de los infantes afectados desarrollan lesiones múltiples.⁸⁻¹⁰

La frecuencia de los hemangiomas en recién nacidos prematuros que pesan entre 1500 y 2500 g es la misma que la de los nacidos de término, mientras que el 23% de los neonatos prematuros con un peso inferior a 1000 g tienen un hemangioma. Aproximadamente el 30% de los hemangiomas son imperceptibles al nacimiento, dos tercios se hacen evidentes durante la primera y cuarta semanas de vida. Diez por ciento de los niños tiene antecedentes familiares de hemangioma, pero esto podría deberse más a la frecuencia en la raza blanca que a una predisposición hereditaria.^{7,9,11}

Hay diferentes teorías sobre el origen de los hemangiomas infantiles, éstas incluyen sugerencias de origen placentario, defectos intrínsecos o mutaciones somático endotelial y factores extrínsecos creando un conductor medio para el crecimiento. Sin embargo, ninguna hipótesis actual explica todas las características de los hemangiomas infantiles. En los últimos años, mucho se ha aprendido acerca de las características moleculares de los hemangiomas y de las células endoteliales derivadas del hemangioma cultivadas *in vitro*.^{9,10}

Las células endoteliales del HI exhiben un factor de crecimiento endotelial que señala a las células endoteliales mostrando una intensa y persistente inmunorreactividad para una serie de marcadores específicos de tejido que es altamente característico de la microvasculatura placentaria como el GLUT-1.^{12,13}

Histológicamente, la fase proliferativa se caracteriza por un aumento de la actividad mitótica, mientras que la fase involutiva se caracteriza por apoptosis, fibrosis gradual e infiltración grasa de grado variable.

B) Hemangioma Congénito

En los últimos años, los hemangiomas congénitos han sido reconocidos como entidades distintas de los HI, debido a que presentan un comportamiento evolutivo, patrón histológico e inmunomarcación propios. Los hemangiomas congénitos están completamente desarrollados al nacer y no presentan una fase de crecimiento posnatal. Se distinguen clásicamente dos grupos: los hemangiomas congénitos rápidamente involutivos (*rapidly involuting congenital hemangiomas*, RICH) y los hemangiomas congénitos no involutivos (*noninvoluting congenital hemangiomas*, NICH). La más reciente clasificación de la ISSVA (2014) agrega a los parcialmente involutivos (*partially involuting* (PICH)).¹⁴⁻¹⁶

Los RICH tienen forma redonda u ovoidea, son lesiones solitarias y sobreelevadas o son tumores vasculares infiltrantes, localizados normalmente cerca de pliegues en las extremidades o en el cuero cabelludo, la frente o alrededor de la oreja. Se desarrollan *in utero* pero no hay crecimiento postnatal y la involución finaliza al cabo de 1 año aproximadamente. Los RICH localizados en el cuero cabelludo parecen originarse en la región subperióstica y pueden atravesar la bóveda craneal durante la vida fetal, un defecto que se cura después del nacimiento, al mismo tiempo que el tumor remite. La superficie de

los RICH puede ser ligera o ampliamente telangiectásica, con telangiectasia radiando desde el centro en algunos casos, dando como resultado diversas tonalidades, desde el rosa al morado. Un anillo pálido de tamaño variable rodea el tumor. Puede observarse una cicatriz lineal central, un área deprimida o una herida necrótica. En unos pocos casos, la capa más superficial de la piel aparece casi normal. Tras la regresión, pueden ocurrir dos tipos de secuelas: una lipoatrofia con un tono de piel blanco-azulado o una placa telangiectásica. La etiología de los RICH se desconoce. Los análisis de imagen son útiles para su diagnóstico y deben incluir ultrasonografía de Doppler en color, y la RM postnatal y frecuentemente antenatal. Cuando los datos clínicos y radiológicos son ambiguos, se recomienda realizar una biopsia a los recién nacidos. Estudios patológicos de RICH ponen de manifiesto lóbulos celulares grandes y densos, áreas de fibrosis, y otros lóbulos con vasos más grandes de forma irregular. GLUT1, el marcador fenotípico del hemangioma infantil, da negativo en los RICH.

Los RICH deben diferenciarse de otros tumores congénitos vasculares, angiomas en penacho, hemangioendoteliomas kaposiformes, así como de otros posibles tumores congénitos benignos o malignos. En raras ocasiones, se dan casos de trombocitopenia transitoria moderada durante la primera semana de vida: esto no debe ser mal diagnosticado como el síndrome de Kasabach-Merritt.¹⁹ El diagnóstico antenatal de RICH durante el seguimiento prenatal con ultrasonidos es factible en el 3er trimestre, y a veces incluso más temprano, a las 20 semanas de embarazo aproximadamente. El mejor método de detección es mediante RM en el 3er trimestre, no sólo con objetivo de diagnosticar, sino también para tomar decisiones relativas al parto vaginal o por cesárea. No se recomienda consejo genético ya que la lesión es esporádica. A menudo, el control se limita a la observación hasta que finaliza la involución espontánea. Una resección temprana durante el período neonatal sólo se lleva a cabo en lesiones en zonas localizadas, cuando exista riesgo de hemorragia. El pronóstico es bueno, aunque, se han dado unos pocos casos en los que se ha producido una hemorragia fatal.^{14-16,18,19}

C) Angioblastoma o Angioma en Penacho

Descrito en 1949 por Nakagawa, también llamado angioblastoma de Nakagawa. El angioma en penacho es un tumor que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, de

carácter lentamente progresivo, aunque carente de malignidad. Se presenta frecuentemente antes de los 5 años de edad y su localización habitual es en cara, cuello, hombros y región superior del tórax.

Se puede presentar como mácula, pápula, placa, nódulo o tumor; del color de la piel normal, eritematosa, eritemato-violácea, azulada o parduzca. Es posible observar infiltración, ingurgitación, petequias y/o telangiectasias. El angioma puede presentarse con aumento local de temperatura e hiperhidrosis; puede ser pruriginoso (sobre todo al comienzo) y doloroso, aunque en la mayor parte de los casos es asintomático. Histopatológicamente se caracteriza por presentar lobulillos (penachos) de tejido angiomaso capilar, que se ubican en dermis o hipodermis, con la luz de los vasos estrecha, rodeados de colágeno, lo que le confiere el aspecto de bala de cañón. En general no presenta componentes inflamatorios ni atipias.²⁰⁻²⁴

D) Hemangioendotelioma Kaposiforme

El Hemangioendotelioma Kaposiforme (HEK) es un tumor vascular poco frecuente, que comprende un grupo variado de lesiones, algunas pequeñas y superficiales y otras profundas, infiltrativas y con riesgo vital. En la literatura sólo existe un estudio que reporta una prevalencia estimada de 0,91 casos por 100.000 niños en Estados Unidos. Se presenta generalmente en pacientes menores de 2 años como lesión única, nodular, de crecimiento rápido y progresivo. Este tumor se caracteriza por proliferación endotelial que invade piel, tejido adiposo y músculos. Su localización habitual es en extremidades y tronco, pero se han descrito múltiples ubicaciones, incluso en retroperitoneo. Las lesiones más agresivas se asocian al fenómeno de KassabachMerrit (FKM), alteración hematológica grave con trombocitopenia severa, coagulopatía de consumo y anemia hemolítica microangiopática, con una alta mortalidad. La regresión espontánea o con tratamiento es poco frecuente. Si se produce, puede demorar años, presentando en su evolución, graves problemas ortopédicos y dolor crónico. El diagnóstico definitivo se establece por biopsia. Histológicamente la lesión se caracteriza por proliferación de células endoteliales dispuestas en nódulos tumorales irregulares. La resección es el tratamiento definitivo, lo que frecuentemente no es posible por complicaciones hemorrágicas severas. Se han intentado múltiples tratamientos médicos: corticoides, vincristina, interferón-g, quimioterapia combinada, embolización, propranolol,

escleroterapia y radioterapia, con eficacia variable, no existiendo consenso sobre el tratamiento de elección. Recientemente se ha utilizado la combinación de vincristina con antiagregante plaquetario, aspirina y ticlopidina con excelentes resultados a largo plazo. En los últimos años también, Sirolimus (Rapamicina) un inhibidor del mTOR (mammalian target of rapamycin), ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de anomalías vasculares, evidenciando una importante actividad antiangiogénica. Sin embargo, existe experiencia limitada de su uso en el HEK.^{23,25-34}

E) Granuloma Piógeno

El granuloma piogénico, granuloma telangiectásico o botriomicoma es una lesión frecuente que afecta a niños, adultos jóvenes y pacientes que reciben tratamiento sistémico con derivados sintéticos de la vitamina A. Existe controversia sobre si constituye una verdadera neoplasia benigna o un proceso vascular reactivo, asociado a traumatismos o factores hormonales. Su aspecto clínico típico es una pápula o nódulo ligeramente pediculado, de 0,5 a 2cm de diámetro, de color rojo intenso y consistencia friable, que sangra con facilidad y progresa en pocas semanas. Se localiza principalmente en las zonas expuestas a traumatismos, como los dedos de las manos, antebrazos, cara y, a veces, mucosa oral. El estudio histológico muestra un tumor capilar lobular bien delimitado e inmerso en un estroma edematoso, con un infiltrado inflamatorio mixto. La superficie está ulcerada o recubierta por una epidermis aplanada y la base de la lesión está rodeada por un collarite epidérmico. En fases iniciales es indistinguible del tejido de granulación y en estadios evolucionados corresponde a tejido cicatrizal. Los granulomas piógenos pequeños pueden desaparecer repentinamente. Las protuberancias más grandes se tratan con: cirugía, electrocauterización (calor), congelamiento, láser y recientemente se ha reportado el uso de timolol con resultados variables.³⁵⁻³⁹

F) Tumores Glómicos

Los tumores glómicos son neoplasias benignas infrecuentes que se originan en las células musculares modificadas presentes en anastomosis arteriovenosas especializadas, denominadas canales de Sucquet-Hoyer. Estas estructuras se localizan en zonas acras, sobre todo en las puntas de los dedos, y están implicadas en la termorregulación. Están

delimitadas por células endoteliales aplanadas rodeadas por varias capas de células glómicas. Los tumores glómicos se originan a partir de estas últimas células y, por consiguiente, tienden a aparecer en zonas acras. También se han descrito tumores glómicos extracutáneos.

Existen dos tipos de tumores glómicos: solitarios y múltiples. Los tumores glómicos solitarios son los más frecuentes. Suelen aparecer en adultos jóvenes y afectan más a las mujeres. Su aspecto clínico típico es un pequeño nódulo rojo-azulado situado en el lecho ungueal. Se acompañan de dolor paroxístico precipitado por el frío o la presión. Pueden provocar distrofia ungueal y erosiones óseas en la falange distal. Cuando son clínicamente poco evidentes, la resonancia magnética puede facilitar el diagnóstico. Histológicamente están constituidos por masas sólidas, bien circunscritas, de células glómicas, redondeadas u ovaladas, monomorfas, con un gran núcleo prominente y escaso citoplasma eosinofílico. En el centro de estas masas es posible observar espacios vasculares delimitados por endotelio. Cuando se observa una transición gradual de las células glómicas hacia células elongadas, de músculo liso maduro, se aplica el término glomangiomioma.

Los tumores glómicos múltiples o glomangiomas son menos frecuentes y suelen iniciarse en la infancia. A veces se heredan de forma autosómica dominante. Se manifiestan como pequeños nódulos azulados situados en la dermis profunda. Pueden aparecer agrupados en placas o dispersos por toda la superficie cutánea. A diferencia de las lesiones solitarias, excepcionalmente son subungueales y dolorosos. El diagnóstico diferencial se plantea con el síndrome del nevus azul en tetina de goma, pero los tumores glómicos no se acompañan de hemorragias intestinales. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica.⁴⁰⁻⁴²

1.2.2 Malformaciones Vasculares

Las malformaciones vasculares son errores de morfogénesis que, se cree, ocurren entre la cuarta y décima semanas de vida intrauterina. A diferencia de los hemangiomas, las malformaciones vasculares están siempre presentes al nacer, aunque pueden no ser evidentes; otras no se manifiestan hasta años después.^{43,44}

Una vez que aparecen, crecen en forma proporcional al paciente; sin embargo, puede ocurrir un agrandamiento rápido como consecuencia de traumatismo, cambios hormonales (pubertad, embarazo, anticonceptivos orales), trombosis, infección o intervenciones quirúrgicas. La presentación clínica de las malformaciones vasculares es extremadamente variable y va desde manchas asintomáticas con repercusión meramente estética, hasta lesiones de alto flujo o en localizaciones peculiares que pueden incluso poner en peligro la vida del enfermo.⁴⁵⁻⁴⁷

Según la clasificación de la ISSVA, las malformaciones vasculares se dividen en función del vaso afectado en capilares o venulares (mancha en vino de oporto), venosas, linfáticas, arteriovenosas y combinadas o complejas; cada una de ellas con unas peculiaridades clínicas y hemodinámicas bien definidas. Dentro del grupo de malformaciones combinadas o complejas, se incluyen algunas de bajo flujo, como el síndrome de Klippel-Trenaunay (SKT), (malformación vascular capilar, linfática y venosa asociada a hipertrofia músculo-esquelética de una extremidad) y otras de alto flujo como el síndrome de Parkes Weber.^{48,49}

Las malformaciones vasculares son enfermedades relativamente raras (0,3-0,5% de la población) por lo que a veces es difícil alcanzar la suficiente experiencia a su manejo para establecer pautas de tratamiento.⁴⁹

1.2.2.1 Simples

A) Malformaciones Capilares

Aunque se denominan capilares, la alteración histopatológica se encuentra en las vénulas postcapilares. Por lo tanto, sería más correcto llamarlas malformaciones venulares.⁵⁰

Las malformaciones capilares son las malformaciones vasculares más frecuentes. Compromete la red de pequeños vasos capilares de la piel y membranas mucosas. En la mayoría de los casos son lesiones aisladas y no se asocian a ninguna anomalía subyacente. Dependiendo del tamaño y localización sin embargo pueden causar morbilidad, debido a desfiguración o estigmatización y raramente ser manifestación de algún síndrome subyacente.⁵⁰⁻⁵²

Éstas se dividen en malformaciones capilares de la línea media (también llamada mancha salmón, mordedura de la cigüeña o beso de ángel) y las clásicamente capilares (también llamadas manchas en vino de Oporto, nevus telangiectásico, o nevus flammeus). Las primeras son máculas rosadas, presentes siempre desde el nacimiento, que aparecen en la línea media de la cabeza en un gran número de recién nacidos y tienden a desaparecer espontáneamente, al contrario de las manchas en vino de Oporto que nunca progresan. La mancha en vino de Oporto es una mácula de coloración rosada o rojiza que, aunque siempre es congénita, puede no hacerse aparente hasta varios días después del nacimiento. Ocurre en el 0,4% de los recién nacidos, sin distinción de género. En el 83% de los casos aparece en cabeza y cuello.^{51,52}

Las manchas en vino de Oporto se van oscureciendo y abultando con la edad, adquiriendo un tono más violáceo y un aspecto en empedrado, aunque esta progresión es muy variable individualmente y es mucho más evidente en el polo cefálico que en otras localizaciones anatómicas. Algunas veces pueden asociarse pequeños cambios esqueléticos en forma de hipertrofia ósea. Algunas manchas en vino de Oporto, en localizaciones características, se asocian a cuadros sindrómicos que son diagnosticados o sospechados por la anomalía vascular cutánea. Recientemente se ha incluido el síndrome de Macrocefalia-Malformación capilar. Caracterizado por malformación capilar en línea mediofacial, macrocefalia, sobrecrecimiento/asimetría, retraso del desarrollo, hipotonía neonatal, sindactilia, polidactilia, anomalías de neuroimagen, entre otras.⁵²⁻⁵⁶

B) Malformaciones Venosas

Las malformaciones venosas están formadas por vasos ectásicos, de bajo flujo sanguíneo, morfológica e histológicamente similares a las venas. Se dividen en superficiales y profundas, localizadas, multicéntricas o difusas. La piel o mucosa que las cubre varía de color en función de la profundidad y el grado de ectasia de la lesión. Las más superficiales son de color morado, y las profundas más azuladas, verdosas o incluso imperceptibles. Se trata de lesiones blandas al tacto, a veces de aspecto nodular, que se vacían con la compresión. En determinadas posiciones, la malformación se rellena de sangre, como por ejemplo las localizadas en cabeza y cuello tras realizar una maniobra de Valsalva, y en otras se vacía cuando se eleva la zona afectada por encima del nivel del corazón. En las lesiones muy

ectásicas no es rara la presencia de pequeñas trombosis venosas que pueden sobreinfectarse y expandirse rápidamente con dolor e inflamación, y de flebolitos que son marcadores radiológicos de este tipo de malformaciones y aparecen a edades tempranas. También son especialmente característicos el dolor matutino que va disminuyendo con el movimiento y la exacerbación sintomática en las mujeres con el embarazo y los cambios hormonales.^{57,58}

C) Las Malformaciones Linfáticas

Clásicamente han recibido diferentes nombres: linfangioma, higroma quístico, linfangioma circunscrito y linfangiomatosis. Como el resto de las malformaciones vasculares, las linfáticas siempre son congénitas, aunque sólo el 65-75% son diagnosticadas en el nacimiento, cifra que alcanza el 80-90% al final del segundo año de vida.

La localización más frecuente es la cabeza y sobre todo el cuello (90%), otras zonas también típicas son axila, tórax, mediastino, retroperitoneo, nalgas y región anogenital. El aspecto clínico varía en función del tamaño, profundidad y localización de la lesión, siendo frecuente la presencia de múltiples vesículas traslúcidas, de contenido viscoso a nivel cutáneo o mucoso, cuyo aspecto tiene un parecido a los huevos de rana. La piel circundante es normal, a veces con una tonalidad azulada, y con frecuencia las lesiones superficiales están conectadas a cisternas linfáticas más profundas en tejido subcutáneo o submucoso. En función de la profundidad, las malformaciones se dividen en variante microquística o difusa, también conocida como linfangioma, caracterizada por bordes mal definidos y edema masivo generalizado, y variante macroquística o localizada, compuesta por quistes multitabicados. En general las lesiones mucosas (que afectan el piso de la boca, las mucosa yugales y la lengua) son del primer tipo y resultan difíciles de erradicar con cirugía, mientras que las lesiones cervicales, las más frecuentes, también conocidas como higromas quísticos, son macroquísticas y más fáciles de extirpar quirúrgicamente. Éstas últimas se presentan como masas indoloras, de consistencia gomosa, no pulsátiles, generalmente recubiertas por piel de color normal. Con relativa frecuencia las lesiones microquistícas de mucosa pueden exacerbarse coincidiendo con un traumatismo accidental o terapéutico, una hemorragia intralesional o una infección.⁵⁹⁻⁷²

D) Las Malformaciones Arteriovenosas

Son un grupo de malformaciones congénitas formadas por varios trayectos fistulosos que comunican arterias con venas. Esta maraña de trayectos fistulosos recibe el nombre de nidus. En la literatura se les conoce con algunos sinónimos como: mancha de nacimiento pulsátil, aneurisma cirsoide, o aneurisma arteriovenoso. Mulliken y Young prefieren reservar el título de fístula arteriovenosa para la variante traumática adquirida, compuesta por una única fístula.

El análisis histológico de las malformaciones arteriovenosas en niños y recién nacidos revela que el nidus de la lesión está compuesto de capilares. Según la malformación va madurando, el grado de ectasia aumenta y el desarrollo de la dilatación venosa e hipertrofia arterial se hacen aparentes. La localización más frecuente de las malformaciones arteriovenosas es la intracraneal, afectándose luego por orden de frecuencia la cabeza, el cuello, los miembros, el tronco y las vísceras.

Dentro de las malformaciones vasculares, las arteriovenosas (a pesar de ser congénitas) constituyen el grupo que más tardíamente se diagnostican, a veces durante la cuarta o quinta década de la vida. Erróneamente pueden confundirse con un hemangioma o más con una mancha en vino de oporto, pero las malformaciones arteriovenosas suelen ser máculas levemente sobreelevadas, más calientes y a veces con latido palpable. Son frecuentes la ulceración, el dolor intenso (más del 50% de los casos), hiperhidrosis, hipertrichosis, lesiones tipo pseudo-kaposi, el sangrado intermitente y la hipertrofia ósea subyacente a la lesión, que a veces requiere amputación

Al contrario de las malformaciones venosas, estas lesiones no se vacían totalmente tras la compresión, se rellenan con rapidez y son más firmes a la palpación. De forma similar como ocurre en otras malformaciones, su extirpación parcial, manipulación, traumatismo y cambios hormonales con frecuencia favorecen el crecimiento.⁷³⁻⁷⁷

1.2.2.2 Mixtas o Combinadas

Constituyen complejos sindrómicos que casi siempre se asocian a sobrecrecimiento de tejido músculo-esquelético. Se pueden dividir según el flujo sanguíneo sea bajo o alto. De

bajo flujo: Síndrome de Klippel-Trenaunay (SKT), Síndrome Proteus, Síndrome de Maffucci.
De alto flujo: Síndrome de Parkes Weber.⁴⁸

A) El Síndrome de Klippel-Trenaunay

Se caracteriza por la asociación de una malformación vascular capilar, linfática y venosa, junto con hipertrofia esquelética y aumento de tejidos blandos de uno o más miembros. Aunque la etiopatogenia permanece desconocida, Servelle postula que la obstrucción o atresia del sistema venoso profundo produce una hipertensión venosa crónica que va a ser la responsable de la mancha en vino de Oporto, las venas varicosas y la hipertrofia de la extremidad.⁷⁸⁻⁸⁵

B) El Síndrome Proteus

Se caracteriza por un cuadro heterogéneo definido por la presencia de lesiones vasculares, esqueléticas y de tejidos blandos, de disposición asimétrica y extensión variable. Pueden observarse lesiones cutáneas lineales verrucosas, lipomas y lipomatosis, macrocefalia, miembros asimétricos con gigantismo parcial de la mano, pie o ambos y un engrosamiento cerebriforme plantar característico que histológicamente corresponde a un colagenoma. Las lesiones vasculares ocurren en el 69% de los casos y son, por orden de frecuencia, malformaciones capilares tipo mancha vino de Oporto, malformaciones linfáticas (micro y macroquísticas) y malformaciones combinadas de bajo flujo tipo SKT.⁸⁶⁻⁸⁸

C) El síndrome de Maffucci

Es una displasia mesenquimal congénita y esporádica, que asocia malformaciones venosas, capilares y con menos frecuencia linfática, con exostosis y encondromas. Las lesiones pueden ser localizadas o generalizadas y están presentes al nacer, aunque lo más frecuente es un desarrollo precoz y progresivo de múltiples nódulos azulados subcutáneos de consistencia blanda, que a menudo contienen flebolitos.^{89,90}

D) El Síndrome de Parkes Weber

Es una malformación capilar arteriovenosa. Aparece al nacimiento afecta más al miembro inferior (77%) aunque en menor proporción que al SKT. Se caracteriza por una mancha rosado-rojiza difusa, de bordes geométricos o difusos que va aumentando de forma simétrica. A diferencia de SKT, la lesión vascular es de alto flujo con fístulas arteriovenosas,

no suele presentar venas colaterales anómalas, las malformaciones linfáticas y la afección músculo-esquelética son raras y ocurre en los brazos hasta en un 23% de los casos.

En lugar de tromboflebitis y riesgo de embolismo pulmonar, la principal complicación en el síndrome de Parkes Weber es el aumento del gasto que puede originar fallo cardíaco e isquemia cutánea.^{91,92}

1.2.3 *Complicaciones de las Malformaciones Vasculares*

Entre las complicaciones clínicas que pueden producir las malformaciones vasculares extensas se incluyen el dolor, hinchazón, dismetría en extremidades, gigantismo, afectación articular, hematomas, sangrado y problemas estéticos. Aunque la mayoría de las malformaciones vasculares no se asocian a complicaciones sistémicas severas, algunas, además de compromiso por expansión local, pueden producir un estado de hipercoagulabilidad, afectación visceral con hemorragias severas, trombosis, embolia pulmonar e hipertensión pulmonar. Todas estas posibles complicaciones en pacientes con malformaciones vasculares extensas, son las que justifican la necesidad de un tratamiento sistémico en algunos casos.⁹³

1.2.3.1 *Complicaciones de las Malformaciones Linfáticas*

Por extensión, las lesiones cervicales pueden comprimir la faringe o la tráquea cuando hay afectación mediastínica, y las cercanas a la órbita producir proptosis. El crecimiento brusco de una malformación linfática cervical puede ser una emergencia al comprometer la vía aérea, asociando en ocasiones distrés respiratorio. Algunas series reportan episodios de sepsis hasta en un 16% de las lesiones cervicales, posiblemente desencadenada por la flora microbiana oral.

Las lesiones profundas producen hipertrofia esquelética en el 83% de los afectados, con distorsión evidente en el 33% de ellos, lo cual no se explica como en otras malformaciones vasculares por un incremento en el aporte sanguíneo. Concretamente la hipertrofia mandibular puede ocasionar prognatismo y mala oclusión. Las anomalías de los linfáticos torácicos, sobre todo del conducto torácico, pueden comenzar con sintomatología

pleural en forma de quilotorax, y las del tracto gastrointestinal causar hipoalbuminemia debido a la pérdida proteica por enteropatía.

Las lesiones pélvicas pueden manifestarse por obstrucción urinaria, diarrea e infecciones recurrentes. Cuando afectan a una extremidad, las grandes malformaciones linfáticas con frecuencia producen dolor, inflamación y gigantismo a expensas del crecimiento de tejido músculo-esquelético. En las malformaciones combinadas tipo SKT, cuanto mayor es la extensión linfática, mayor es el número de complicaciones y efectos secundarios.

El síndrome de Gorham-Stout, también conocido como enfermedad ósea fantasma, se caracteriza por la presencia de malformaciones linfáticas y venosas de localización cutánea, mediastínica y ósea. Las lesiones óseas suelen ser unilaterales y provocan osteolisis con fibrosis secundaria, pudiendo ocasionar, si son extensas, la desaparición de huesos enteros.

La linfangiomatosis difusa es una malformación linfática rara y frecuentemente fatal, que suele afectar a lactantes y niños. El término generalizado o difuso se adoptó para describir la presencia de múltiples linfangiomas en diferentes órganos o regiones corporales, sobre todo en el cuello y la región torácica. Debido a que el curso de la enfermedad implica el crecimiento progresivo de vasos linfáticos, suele producirse una compresión de las estructuras adyacentes o una erosión de los huesos afectados. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de las lesiones y de su extensión.⁹³⁻⁹⁸

1.2.3.2 Complicaciones de las Malformaciones Venosas

En cabeza y cuello, las malformaciones venosas con frecuencia presentan compromiso mucoso, afectan lengua, paladar, labios y las mucosas yugales, e infiltran músculo, glándulas salivales e incluso estructuras óseas. Concretamente la afectación mandibular o maxilar no es rara, tratándose de masas indoloras de lento crecimiento. Lo más llamativo es la separación dental, con el movimiento o caída precoz de alguna pieza con hemorragia intensa asociada. Radiológicamente, el hueso afectado se presenta como una imagen en panal de abejas. La hipertrofia de tejidos blandos y hueso subyacente es relativamente frecuente en lesiones de gran tamaño. Cuando asientan en la región periorbitaria o el cuello, el

crecimiento puede ocasionar compromiso ocular y obstrucción de la vía aérea respectivamente.

Con relativa frecuencia las malformaciones venosas asientan en los miembros, muchas veces con una extensión lineal y profunda mayor que la apariencia externa. Prácticamente siempre hay afectación muscular, y no es raro el compromiso articular y ósea. Al contrario que en las malformaciones vasculares combinadas tipo SKT, no suele haber hipertrofia músculo-esquelética de la extremidad afectada, sino más bien atrofia o hipotrofia. Cuando está involucrada la rodilla, es frecuente el dolor con limitación funcional y hemartrosis, y no es raro que la artropatía por hemosiderina acabe evolucionando a una artritis degenerativa.

Las grandes malformaciones venosas de miembros obligan a descartar una extensión al tronco y una afectación visceral, concretamente las de miembros superiores a pleura, mediastino y pulmón, y las de miembros inferiores a pelvis y cavidad abdominal. Por este motivo se postula la realización de una prueba de imagen completa (Angio TAC o Angio RMN) para estudiar la extensión.

En pacientes con malformaciones venosas extensas de extremidades y en el SKT, pueden encontrarse anomalías del sistema venoso profundo en el 47% de los casos, específicamente flebectasias (36%), aplasia o hipoplasia de troncos venosos (8%), aneurismas (8%) y avalvulia (7%). Estos hallazgos obligan a realizar un estudio del sistema venoso profundo del miembro afectado, sobre todo antes de realizar un procedimiento terapéutico por las posibles complicaciones que puedan derivarse.⁹⁹⁻¹⁰⁶

1.2.3.3 Coagulación Intravascular Localizada

En muchas malformaciones venosas, sobre todo las de patrón segmentario, y en malformaciones combinadas veno-linfáticas extensas (tipo SKT), se han descrito trastornos de la coagulación. Concretamente una coagulación intravascular localizada, diferente de la coagulación intravascular diseminada del síndrome de Kasabach-Merrit. Este síndrome, caracterizado por anemia hemolítica, trombocitopenia y coagulopatía, es específico de algunos tumores vasculares como el hemangioendotelioma kaposiforme o el hemangioma

en penacho, pero no de los hemangiomas comunes ni de las malformaciones vasculares independientemente del tipo.

En la coagulación intravascular localizada, se produce un consumo local de factores de la coagulación dentro de la malformación o secundario a la estasis venosa, como consecuencia del cual se forman los trombos y los flebolitos. Esta alteración local de la coagulación puede facilitar tanto las hemorragias como las trombosis. En pacientes con coagulación intravascular localizada, el fibrinógeno suele estar bajo ($<0,5\text{g/l}$), y el dímero D elevado. El dímero D es un fragmento de la fibrina que se genera durante la degradación de la fibrina por la plasmina. La determinación basal de estos parámetros es útil de cara a la realización de un procedimiento terapéutico, ya que la retirada de las medidas de compresión, la cirugía o la escleroterapia pueden empeorar el cuadro predisponiendo a un posible tromboembolismo, por lo que debe iniciarse profilácticamente anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. La magnitud de la coagulopatía se correlaciona con la severidad de la malformación.

Los niveles elevados de dímero D son altamente específicos de malformaciones venosas o de la presencia de componente venoso en las malformaciones combinadas, por lo que, en caso de duda, su determinación puede ayudar también al diagnóstico del tipo de malformación.¹⁰⁷⁻¹¹²

1.2.3.4 Hipertensión Arterial Pulmonar

La principal complicación del SKT es la tromboflebitis, que ocurre en el 20-45% de los pacientes y que conduce a embolismos pulmonares en el 4 a 25% de los casos. Los eventos tromboembólicos pueden causar hipertensión pulmonar crónica tromboembólica. En la literatura se describen varias referencias de hipertensión arterial pulmonar (HAP) sintomática (disnea) en pacientes con SKT. Aunque tradicionalmente el tromboembolismo pulmonar se ha considerado únicamente en pacientes con SKT, también hay casos aislados de HAP crónica de causa tromboembólica descritos en pacientes con malformaciones venosas puras.¹¹³⁻¹¹⁸

1.2.3.5 Complicaciones de las Malformaciones Arteriovenosas

Frecuentemente se asocian a ulceración, dolor intenso, sangrado intermitente e hipertrofia ósea subyacente a la lesión. Una malformación arteriovenosa proximal con un gran flujo sanguíneo puede aumentar el gasto y originar un fallo cardíaco congestivo, aunque lo normal es que el gasto cardíaco aumentado esté compensado durante años; por el contrario, si la malformación es distal hay una propensión a reducir el flujo y producir isquemia periférica (Síndrome del robo). Dentro del grupo de las malformaciones vasculares, las arteriovenosas son las más activas, con mayor posibilidad de expansión y crecimiento y, al mismo tiempo, más difíciles de tratar. Las malformaciones arteriovenosas extensas se comportan como tumores “benignos” desfigurantes que crecen sin control ni posibilidad de inhibición, con una agresividad local mayor que un tumor maligno, y muchas veces conllevan a largo plazo un desenlace fatal.¹¹⁹⁻¹²³

1.3 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Hasta hace poco, el tratamiento de las anomalías vasculares, al contrario que en la mayor parte de las enfermedades tumorales, ha estado basado en la impresión clínica y la evolución de las lesiones con escaso soporte histopatológico fiable a la hora de tomar decisiones terapéuticas. La clasificación de Virchow vigente durante 120 años y el disparate terminológico en el que una misma lesión era denominada de varias formas diferentes según su aspecto cambiante, no ayudaban a iluminar la oscuridad del patólogo ante la pieza a analizar.

La clasificación de Mulliken y Glowacki permitió la revolución en el conocimiento de estas lesiones y desde entonces su progresivo refinamiento llevado a cabo por cuatro patólogos: P. North, M. Mihm, H. Kozakewich y M. Wassef en sus respectivos centros de Arkansas, Boston y París, han conseguido que finalmente gran parte de las decisiones terapéuticas se tomen sobre la base del estudio de la biopsia previa. Ésta ha retomado finalmente el papel que le correspondía en el correcto diagnóstico y tratamiento de las anomalías vasculares.^{1,124}

1.3.1 Anatomía Vascular de la Piel

La vascularización de la piel se lleva a cabo a través de 2 plexos: uno superficial en la unión papilar y reticular y otro profundo en la unión de la dermis con el tejido celular subcutáneo. Ambos están formados por arteriolas y vénulas que se intercomunican verticalmente.

Los vasos del plexo profundo suelen ser más gruesos y se acompañan de canales linfáticos. Todos están inervados por fibras sensitivas y simpáticas postganglionares.

La pared de los capilares a este nivel consta de una sola capa de células endoteliales sobre una fina membrana fusiforme basal que recubre una capa incompleta de pericitos, el soporte estructural que suple la ausencia de fibras musculares. (Los pericitos inmunorreaccionan positivamente con la actina α y el colágeno tipo IV pero no con la desmina).

Las arteriolas precapilares ya muestran rudimentos de las 3 capas características de la pared: íntima, media y adventicia.^{124,125}

Las vénulas postcapilares presentan en su pared sólo células endoteliales, membrana basal y pericitos, sin vestigios de fibras musculares o elásticas. En trayectos más proximales aparecen algunas fibras musculares aisladas pero no elásticas. Estas sólo aparecen en venas de mayor calibre, lo cual hace que frecuentemente se colapsen y adopten formas irregulares al corte.

Los linfáticos se parecen a los capilares y a las vénulas cuando se miran al microscopio óptico pero en el microscopio electrónico puede apreciarse una membrana basal discontinua.^{126,127}

1.3.2 Fisiología Celular Vascular

Las células endoteliales son capaces de llevar a cabo un sofisticado esquema funcional de síntesis, secreción y transporte muy sensible al estímulo de las citoquinas que las rodean. Así, a través de la liberación de factor von Willebrand, factor V, activador del plasminógeno,

prostaciclina y por la expresión de la trombomodulina, desempeñan un papel relevante en los mecanismos de coagulación y anticoagulación.

El endotelio tiene capacidad contráctil y es capaz de influenciar el crecimiento celular en su vecindad a través de la secreción del factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF). Además puede ser activado por mediadores de la inflamación como la interleukina-1 (IL-1) o el factor α de necrosis tumoral (TNF- α) dando expresión a proteínas de adhesión de la superficie celular como la molécula endotelial de adhesión leucocitaria 1 (ELAM-1) y la selectina-E. Estas glucoproteínas median en la adhesión y migración de leucocitos a zonas dañadas o activadas por la presencia de antígenos, especialmente a nivel venular postcapilar.

Los pericitos por su parte demuestran su parecido con las fibras musculares al contener miosina siendo capaces de contraerse y regular el flujo capilar. Además sintetizan junto al endotelio la membrana basal que los recubre, tienen capacidad fagocítica, expresan factores angiogénicos como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) o la uroquinasa, e inhibidores de las angiogénesis (como la actina-SMC), inhibidores de la metaloproteinasas (TIMP) y el factor β de transformación del crecimiento (TGF- β).¹⁻³

Desde el punto de vista embriológico la maduración del sistema vascular se completa al final del primer trimestre de edad gestacional. Han sido detectados dos factores reguladores del proceso, actuando a través de receptores específicos endoteliales para tirosinquinazas: el VEGF y la angiopoyetina 1.¹²⁸⁻¹³⁴

Si bien la patogénesis de las malformaciones vasculares no está bien clarificada, parece que está estrechamente relacionada con la angiogénesis.^{135,136} Varios trabajos recientes de la literatura avalan este hecho.

Marler *et al.*¹³¹ Apreciaron niveles elevados de metaloproteinasas de matriz extraxelular (MMPs) y factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) en la orina de niños con hemangiomas y malformaciones vasculares en comparación con un grupo control. Otro trabajo demostró niveles séricos aumentados de bFGF en un paciente con glomangiomas.¹³¹ También algunas observaciones clínicas y estudios moleculares sugieren

que las malformaciones arteriovenosas cerebrales presentan angiogénesis y remodelado vascular. En nuestro centro estudiamos un paciente con una malformación arteriovenosa extensa y activa con unos niveles plasmáticos aumentados del receptor Tie-2 y de angiopoyetina-2, similares a los descritos en algunas lesiones cerebrales^{135,137,138}

Todos estos hallazgos sugieren un papel significativo de la angiogénesis en el desarrollo y mantenimiento de las malformaciones vasculares, quizás no tan abrupto y circunscrito en el tiempo como ocurre en la fase de proliferación de los hemangiomas, pero nada desdeñable de cara a explicar la fisiopatología de las lesiones.

1.3.3 Histopatología de los Tumores Vasculares en la Infancia

A) Hemangiomas

La histología de los hemangiomas clásicos varía en función del momento evolutivo. Las lesiones iniciales tienen una celularidad densa, constituida por células endoteliales protruyentes y con abundantes mitosis que forman luces vasculares pequeñas. Es frecuente observar mastocitos en el estroma y afectación perineural. Según madura la lesión, el endotelio se va aplanando y los espacios vasculares se hacen más evidentes, hasta formar grandes espacios tubulares. En fase de regresión se observan fibrosis intersticial progresiva y metaplasia adiposa.

Respecto al estudio inmunohistoquímico de los hemangiomas, se pone de manifiesto la expresión de factor XIII a, CD31, CD34, antígeno del factor VIII, lectina I Ulex europeus, HLA-DR y vimentina, pero cuando los tumores son inmaduros hay cierta falta de sensibilidad a la positividad de estos factores, haciendo difícil su uso como marcadores. La selectina-E presenta una marcada expresión en la fase proliferativa que desaparece en la fase involutiva lo que ha sugerido su eficacia como marcador en esa fase.

Igualmente PCNA, VEGF y colagenasa tipo IV, TIMP, actina-SMC presentan altos niveles de expresión inmunohistoquímica en la fase proliferativa. El recuento de células cebadas es máximo durante la fase involutiva y la expresión del bFGF como potente angiogénico es muy alta en la fase proliferativa y casi inexistente en la involutiva.^{1,4-8,139-144}

B) Hemangioma Congénito

- Hemangioma congénito no involutivo: Estos tumores difieren histológicamente de los hemangiomas proliferativos-involutivos en varios aspectos fundamentales. Esencialmente están compuestos por vasos intralobulares más irregulares y de mayor tamaño, con membrana basal hialinizada y poco multilaminada. Las células endoteliales tienen con frecuencia un núcleo oscuro, redondo que protruye. Los grandes vasos intralobulares tienen forma estrellada y finas paredes. Hay pequeñas fístulas arteriovenosas microscópicas. La trombosis es un hallazgo habitual a veces afectando a lóbulos enteros, y ocasionalmente unida a focos hemorrágicos y a depósito de hemosiderina.⁴³
- Hemangioma congénito rápidamente involutivo. RICH: La característica histológica de estos tumores es la aparición de grandes y pequeños lóbulos capilares con anchos vasos de drenaje centrolobulillar y sobre todo específicos vasos muy numerosos interlobulillares tanto de drenaje como de aporte en los que hay trombos numerosos.

Las venas tienen aspecto displásico y se ven con frecuencias imágenes quísticas que corresponden a aneurismas evolucionados. Hay zonas de calcificación, hemosiderina y escaso tejido fibroso.¹⁴⁵

C) Angioblastoma

Nódulos angiomasos circunscritos constituidos por agregados densos de capilares pequeños y elongados, rodeados por hendiduras vasculares sin hematíes en forma de media luna, que salpican la dermis y se extienden hacia el tejido celular subcutáneo. En los casos en los que se desarrolla el síndrome de Kasabach-Merritt es habitual encontrar abundante infiltrado de vasos linfáticos.^{9-13,146-148}

D) Hemangioendotelioma Kaposiforme

Estos tumores presentan de forma característica un tamaño extenso con un patrón nodular infiltrativo. Los nódulos están compuestos de forma primaria por fascículos de células fusiformes con un citoplasma claro eosinofílico y un núcleo de discreta actividad

mitótica. Ocasionalmente aparecen lóbulos de capilares pequeños rellenos de hematíes con un endotelio plano. Igualmente aparecen frecuentemente grupos de canales linfáticos dilatados que pueden evocar la existencia de una malformación linfática asociada. Las células fusiformes elongadas, y con hemosiderina en su interior, recuerdan al sarcoma de Kaposi lo que da origen a su denominación. Desde el punto de vista inmunohistoquímico hay fuerte positividad para el CD34 y escasa o nula para el factor von Willebrand.^{12-27,149,150}

E) Hemangiopericitoma

Aparecen como lesiones multilobulares con extensión intra y perivascular. Hay también fascículos de células fusiformes con citoplasma eosinofílico que se alternan con áreas de células menos maduras con núcleo hiper cromático que hacen relieve en luz vascular produciendo una imagen de patrón característico.^{28-41,151,152}

F) Glomangiomas

Aparecen como malformaciones venosas rodeadas de varias capas o nudos de células glómicas redondeadas con citoplasma eosinofílico alrededor de venas de pared fina. Son frecuentes los trombos organizados. Como es sabido, las células glómicas reaccionan positivamente con la actina-SMC y la vimentina pero no con la desmina y el factor von Willebrand. Histológicamente, están mal delimitados y contienen canales vasculares dilatados e irregulares, delimitados por endotelio y pequeños cúmulos de células glómicas y con hematíes en su interior. En los canales vasculares pueden formarse trombos y flebolitos. Son mucho menos celulares que los tumores glómicos solitarios y, a veces, es difícil diferenciarlos de las malformaciones venosas.^{153,154}

G) Linfangioendotelioma Benigno

El estudio histológico pone de manifiesto una red de canales vasculares finos, horizontales, delimitados por un endotelio aplanado, sin atipias, cuya luz está vacía o contiene un material proteináceo. Estos canales disecan los haces de colágeno, los vasos preexistentes y las estructuras anexiales de la dermis papilar y, a veces, de la dermis profunda y de la hipodermis. A diferencia de las lesiones del sarcoma de Kaposi, no hay hematíes, depósitos de hemosiderina ni células plasmáticas.¹⁵⁵

1.3.4 Histopatología de las Malformaciones Vasculares Congénitas

A) Malformaciones Capilares

Generalmente hay una dilatación capilar preferentemente venular en la dermis papilar y reticular superficial. A medida que pasa el tiempo progresan en profundidad y en dilatación. Las malformaciones mediales parecen obedecer más a una inmadurez de la regulación del esfínter precapilar y por ello desaparecen con frecuencia cuando madura dicho control. Las laterales sin embargo no desaparecen ya que los vasos dilatados con un endotelio plano, inactivo y sin signos de actividad mitótica, no cambian sino a peor, al aumentar la ectasia. Curiosamente la inmunorreacción para el S-100, una proteína de las células de Schwann muestra un descenso significativo en la densidad nerviosa perivascular, lo que sugiere un efecto denervativo en la dilatación.¹⁵⁶

B) Malformaciones Venosas

Como el resto de malformaciones vasculares no presentan actividad endotelial o pericítica alguna. A cualquier edad existe una alta densidad de venas con un endotelio aplanado y maduro y con fibra muscular lisa en cantidad variable, sin membrana elástica interna. Generalmente no están circunscritas y si los bordes de la pieza están afectados por la lesión hay tendencia a la ectasia recurrente en los vasos remanentes. El tejido conectivo es fibrótico con focos inflamatorios esporádicos. Los trombos intraluminales son un hallazgo constante, a veces, con calcificación distrófica.¹⁵⁷

C) Malformaciones Linfáticas

Cuando se localizan en dermis o submucosa, macroscópicamente aparecen como vasos rellenos de un fluido claro con algunos linfocitos o incluso hematíes y con un endotelio aplanado de una sola capa de células. Pueden verse fenómenos de ectasia y acantosis o hiperqueratosis en la dilatación suprayacente e infiltrado linfocitario en la dermis adyacente. Cuando afectan planos más profundos los vasos son más gruesos, irregulares, con fibras dilatación ocasionales y válvulas en su interior. En el tejido conectivo que las rodea puede verse dilatación de folículos linfoides, lo que resulta muy útil para distinguirlas de las dilataciones venosas. En ocasiones forman dilataciones quísticas rodeadas de una cápsula

fibrosa. Los fenómenos inflamatorios son frecuentes y, al ser más profundas, la piel suprayacente es normal.¹⁵⁷

D) Malformaciones Arteriovenosas

El estudio histológico de estas anomalías deber ir correlacionado estrechamente con la evolución clínica. La presencia de cortocircuitos arteriovenosos puede requerir técnicas especiales y cortes numerosos para ser demostrada. En niños pequeños el único hallazgo puede ser un número excesivo de capilares, arteriolas o vénulas aislados en grupos y rodeados por un componente fibromixomatoso con depósito de hemosiderina. El endotelio es plano, maduro y sin actividad mitótica. En niños mayores los vasos son de mayor calibre. Las venas tienen fibrosis adventicial, hipertrofia de la media e hiperplasia de la íntima, siendo sólo distinguibles de arterias mediante tinción. Esta arterialización asimétrica de las venas es reflejo de la presión elevada intravascular que produce el cortocircuito. La piel adyacente puede estar afectada de forma similar a las malformaciones capilares o mostrar ulceración y necrosis lo que indica estadio evolutivo avanzado.

La continuidad directa entre arterias y venas es difícil de identificar. Suelen ser múltiples, muy numerosas y muy pequeñas, al contrario que en las fístulas arteriovenosas adquiridas, grandes y únicas.¹⁵⁸

1.4 MARCADORES CELULARES EN ANOMALÍAS VASCULARES CONGÉNITAS

El diagnóstico precoz no invasivo de las distintas anomalías vasculares ha sido durante los últimos diez años un objetivo común de todos los grupos dedicados al estudio de estos trastornos. El diagnóstico clínico es, en ocasiones, difícil de establecer, la biopsia resultaba compleja de llevar a cabo en muchos tumores de localización profunda y requiere anestesia general, obteniéndose en épocas pretéritas un escaso rendimiento diagnóstico. Intentar, por tanto, medir la expresión de diferentes proteínas en sangre, orina o tejido patológico sería de crucial importancia para dirigir el correcto tratamiento de los pacientes en los primeros meses de vida.¹⁵⁹

Algunos marcadores celulares aparecen en las distintas fases de la evolución de los hemangiomas de forma característica.

En la fase proliferativa del hemangioma, es decir, entre el nacimiento y los 6-8 meses de edad hay una expresión significativamente elevada en el análisis inmunohistoquímico de antígeno de proliferación nuclear celular (PCNA), colagenasa tipo IV y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).¹⁶⁰

El inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP 1), un conocido inhibidor de la neoformación vascular, está elevado en la fase involutiva del hemangioma.

Por otra parte el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y la uroquinasa están presentes tanto en la fase proliferativa como en la involutiva, habiendo expresión simultánea de marcadores endoteliales fenotípicos como el factor von Willebrand o el CD 31 con el factor de crecimiento de fibroblastos en la fase proliferativa.¹⁶¹

Las células cebadas aparecen de forma significativa en la fase involutiva, al igual que lo hace la actina-SMC, marcador de la célula muscular lisa madura.

Aunque se ha intentado utilizar estas proteínas para evaluar la respuesta de los hemangiomas al tratamiento con esteroides o interferón, su uso clínico no se ha mostrado eficaz.

En la actualidad no hay ningún marcador específico que distinga las malformaciones capilares, venosas o arteriovenosas. Sin embargo sí han aparecido recientemente dos marcadores altamente específicos de endotelio linfático que prometen ser de gran utilidad: el factor de transcripción Prox 1 y el anticuerpo monoclonal D2-40.¹⁶²

De entre las teorías patogénicas del desarrollo de los hemangiomas, una de las más extendidas es la de su origen trofoblástico. La evidencia de un incremento en la aparición de hemangiomas en hijos de mujeres sometidas a biopsia corial ha hecho pensar que un foco ectópico de trofoblastos sea la célula original que provoca la aparición del tumor y en una invasión de angioblastos que de forma aberrante se diferencian hacia un fenotipo microvascular placentario en el mesénquima de la piel y el tejido subcutáneo.

Aunque inicialmente la aplicación de marcadores trofoblásticos como el lactógeno placentario, la fosfatasa alcalina placentaria, y las citoqueratinas 7, 8 y 17 resultó ser

negativa, Paula North *et al.*¹³ descubrieron en el año 2000 que la proteína de transporte de glucosa GLUT 1 expresaba una inmunorreactividad positiva sistemática (100% de los casos) en el tejido placentario y en los hemangiomas, tanto en la fase proliferativa como en la involutiva, lo cual podía hacer de la misma un marcador fiable. Posteriormente este hecho confirmó para otros marcadores: antígeno Lewis Y, Fcg RII y merosina.¹⁶³

En 2005, López-Gutiérrez *et al.*,¹² demostraron la utilidad del Glut 1 en el diagnóstico y tratamiento de las anomalías vasculares congénitas. Concluyeron que la proteína de transporte de glucosa Glut-1 es un marcador fiable y de interpretación sencilla que permite distinguir mediante su reacción inmunohistoquímica entre hemangiomas proliferativos y el resto de anomalías vasculares. Todos los hemangiomas en el primer año de vida son Glut-1 positivos, mientras que el resto de anomalías y tumores vasculares son Glut-1 negativos. La combinación de la valoración clínica con el estudio inmunohistoquímico de las lesiones con el marcador Glut- 1 ofrece un grado satisfactorio de certeza diagnóstica que permite orientar un tratamiento óptimo y con el protocolo diagnóstico-terapéutico más efectivo.

Endoglina, otro marcador de células endoteliales, también conocido como CD105, es una glicoproteína homodimérica transmembrana tipo I. Se expresa fundamentalmente en células endoteliales, tanto en arterias, como en venas y capilares. Su expresión se ve aumentada en estas células en zonas donde se está produciendo una angiogénesis activa, en zonas donde hay una lesión vascular, en el endotelio de algunas patologías de la piel, en enfermedades autoinmunes y en el endotelio de algunos tumores sólidos como en pulmón o en mama. Sin embargo, la expresión de Endoglina en la pared vascular no se limita al endotelio, también podemos encontrarla en fibroblastos del estroma perivascular y en células de músculo liso vascular.¹⁶⁴⁻¹⁷⁸

Fuera del contexto endotelial se ha demostrado expresión de Endoglina en el proceso de diferenciación de monocito a macrófago, en células del sincitiotrofoblasto, células estrelladas de hígado, células mesangiales de riñón, células de la capa basal de la epidermis, fibroblastos cardíacos, precursores eritroides y finalmente también en ciertos tumores como melanoma o cáncer de próstata.^{167,179-189}

Existen también evidencias que apoyan que Endoglin tiene un papel fundamental en la remodelación vascular y desarrollo cardiovascular. Así, Endoglin se expresa en gran medida en las células mesenquimáticas del canal atrioventricular del endocardio durante la formación de las válvulas y del septo. Además, ratones knock out para Endoglin mueren a los 10-11.5 días postcoitum debido a alteraciones cardiovasculares.¹⁹⁰⁻¹⁹²

A pesar de que Endoglin es una proteína de membrana, se pueden encontrar bajos niveles de la proteína soluble en plasma, probablemente debido a un corte proteolítico, tanto libre como unida a TGF- β 1 y estos niveles pueden encontrarse aumentados en ciertas patologías. La concentración plasmática de complejos Endoglin-TGF- β 1 parece estar aumentada en pacientes con cáncer de mama, mientras que altos niveles de Endoglin soluble libre parecen correlacionarse con el riesgo de desarrollar metástasis en estos pacientes, por lo que se ha propuesto como un importante marcador pronóstico. Otros estudios muestran una elevada concentración de la proteína soluble en leucemia mieloide aguda, desórdenes mieloproliferativos crónicos y en esclerosis sistémica. Recientemente, se ha descrito una nueva forma de Endoglin soluble de origen placentario, presente en el suero de mujeres embarazadas y que se encuentra aumentada en la enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia), correlacionándose con la severidad de la alteración.¹⁹³

1.4.1 Estructura y Funcion

Endoglin es un componente del complejo receptor de TGF- β capaz de unir TGF- β 1 y TGF- β 3, con gran afinidad, en presencia de los correspondientes receptores tipo I y tipo II. En estudios in vitro se ha visto que también es capaz de unir otros miembros de la superfamilia del TGF- β : Activina-A, BMP-2 y BMP-7 (Bone morphogenetic protein 2, 7), por lo que podría estar implicada en distintas vías de señalización.^{165,194,195}

Endoglin y betaglicano se consideran receptores accesorios de TGF β , puesto que su papel en la señalización es indirecto, y se les ha denominado receptores tipo III o correceptores. Contrariamente a Endoglin, betaglicano es capaz de unir TGF- β per se, favoreciendo la accesibilidad del factor de crecimiento a sus receptores. Betaglicano muestra una mayor afinidad por TGF- β 2, isoforma que no es reconocida por Endoglin.^{196,197}

Endoglina y betaglicano presentan un 70% de homología en sus regiones transmembrana y citoplásmica, siendo escasa la homología en la región extracelular. Ambas proteínas presentan un corto dominio citoplásmico rico en residuos de serina y treonina que carece de actividad enzimática. En sus tres últimos residuos carboxi-terminales se encuentra un dominio de unión a motivos PDZ tipo I de otras proteínas, que, en el caso de Endoglina, parece ser importante en la regulación de su fosforilación por parte de los receptores tipo I y II.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

En su dominio extracelular, Endoglina presenta el tripéptido RGD (arginina-glicina-ácido aspártico), el cual se postula que se encuentra implicado en adhesión celular. Este péptido se encuentra fundamentalmente en proteínas de la matriz extracelular, como fibronectina, vitronectina, factor von Willebrand, colágeno tipo I y fibrinógeno, y es reconocido por integrinas de la superficie celular. Sin embargo, la identidad de las proteínas de tipo integrina que potencialmente podrían interactuar con el dominio RGD de Endoglina, se desconoce hasta la fecha. La Endoglina de ratón, a pesar de presentar un 72% de homología con la humana, carece de este péptido RGD.^{165,198,200}

También en la región extracelular se encuentra la denominada zona pelúcida (ZP), designada así por estar presente en las proteínas que constituyen la zona pelúcida que envuelve al óvulo de mamíferos. Se trata de una región compartida por un gran número de proteínas extracelulares eucariotas, y cuya función se encuentra poco estudiada, habiéndose postulado su implicación en la polimerización de algunas de estas proteínas. El dominio ZP se localiza siempre próximo al extremo C-terminal de la proteína y está compuesto por unos 260 aminoácidos con al menos ocho residuos de cisteína conservados.^{201,202}

Se han descrito dos isoformas distintas de Endoglina (L, large; S, small) con capacidad de unir TGF- β , que se diferencian en la composición de aminoácidos de sus colas citoplásmicas. La forma predominante es Endoglina L, formada por 633 aminoácidos de los cuales 47 forman el dominio intracelular, mientras que Endoglina S está compuesta por 600 aminoácidos, con una corta cola citoplásmica de 14 aminoácidos. Esta diferencia se debe a que en la isoforma corta el último intrón de Endoglina no se elimina, permaneciendo en el

ARN mensajero maduro. Este intrón introduce un codón de parada prematuro que conduce a la traducción de una proteína más corta.²⁰³

No se conoce con claridad el papel que desempeña Endoglin S in vivo. Estudios en ratón sugieren que puede comportarse como una molécula antiangiogénica, contrariamente a la función proangiogénica que desempeña la isoforma mayoritaria.¹⁸⁵

1.4.2 Funciones Independientes de TGF- β

Aparte del papel de Endoglin como cor receptor de TGF- β , se ha propuesto que debe desempeñar funciones independientes de esta vía de señalización, basándose en el hecho de que en la superficie de la célula endotelial (CE) existen 100 veces más moléculas de Endoglin que complejos receptores de TGF- β .^{165,190}

Se ha visto que la sobreexpresión de endoglin en fibroblastos y células de músculo liso vascular conduce a una alteración en migración, adhesión y en la morfología celular, lo que sugiere un papel en la organización del citoesqueleto. De hecho, en nuestro laboratorio se describió la interacción del dominio citoplásmico de Endoglin con ZRP1, proteína del citoesqueleto que se une a su vez a otras proteínas implicadas en el ensamblaje de los filamentos de actina, como son P130Cas o miembros de la familia Ena/VASP.^{181,204}

ZRP1 pertenece a la familia de proteínas con dominios LIM, familia a la que también pertenece Zyxin, la cual desempeña un papel similar al de ZRP1 uniéndose igualmente al dominio citoplásmico de Endoglin. En ausencia de expresión de Endoglin, ZRP-1 se localiza en regiones discretas de la membrana, similares a contactos focales de adhesión. Por el contrario, cuando hay expresión de Endoglin, modifica su localización y se distribuye a lo largo de las fibras de estrés. Parece, por tanto, que Endoglin redirige la localización de ZRP1, y con ella la de las fibras de estrés, de forma paralela a la membrana donde Endoglin se encuentra anclada. Las células que expresan Endoglin, como las células endoteliales, muestran un citoesqueleto muy bien organizado, con un gran número de fibras de actina que definen el contorno de la célula, aunque se desconoce aún el mecanismo por el cual ZRP1 modula la organización del citoesqueleto de actina.^{181,205}

Por otro lado, Endoglin se ha descrito recientemente como un importante regulador de la función de la enzima Óxido Nítrico Sintasa endotelial (eNOS; endothelial Nitric Oxide Synthase), actuando como una proteína puente entre ésta y la HSP90 citoplásmica (Heat Shock Protein 90), chaperona fundamental en la activación de la enzima. Así, se ha descrito que en células endoteliales de pacientes con HHT1 la interacción entre eNOS y HSP90 se ve disminuida, conduciendo a una mayor producción de radicales libres que podrían explicar, al menos en parte, las malformaciones arterio-venosas presentes en estos pacientes. Sin embargo, esto dejaría sin explicar la generación de malformaciones arterio-venosas en pacientes con HHT2, en los cuales la mutación se encuentra en ALK1. A su vez, otros estudios muestran una menor expresión de eNOS en ratones heterocigotos endoglin^{+/}-. La menor producción de óxido nítrico (NO; Nitric Oxide) en estos ratones parece conducir a un aumento en la expresión de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2; Cyclooxygenase 2), posiblemente como un mecanismo de compensación, puesto que esta enzima es responsable de la síntesis de prostaglandinas y prostaciclina vasodilatadora.²⁰⁵⁻²⁰⁹

1.5 EVOLUCIÓN CLÍNICA

1.5.1 *Tumores*

1.5.1.1 Hemangioma Proliferativo-Involutivo

Alrededor de la mitad de los hemangiomas son evidentes en el momento del nacimiento y lo habitual es que sean poco aparentes. Inicialmente se manifiestan como zonas pálidas, equimóticas, telangiectasias, máculas rosadas, micropápulas rojizas agrupadas o úlceras, cuyo diagnóstico diferencial puede ser muy amplio.²¹⁰

Entre la segunda y la sexta semanas de vida aumentan de tamaño, transformándose en pápulas, placas, nódulos o tumores de color rojo intenso y superficie lisa o lobulada. Los hemangiomas cutáneos pueden ser superficiales, clásicamente denominados hemangiomas capilares, o profundos, que durante muchos años han recibido la denominación de angiomas cavernosos. El color de la lesión depende de su profundidad.

Los hemangiomas superficiales son tumores lobulados, de color rojo intenso o violáceos, bien delimitados, con capilares diminutos que protruyen en su superficie y les

confieren su morfología típica “en fresa”. El tamaño es variable, la consistencia es blanda y no desaparecen completamente con la vitropresión. Los hemangiomas profundos puros, localizados en la dermis profunda y en la hipodermis, son menos frecuentes. Se manifiestan como placas, nódulos o tumores eritemato-azulados o de color piel normal y están mal delimitados. La superficie puede ser irregular, con venas dilatadas y telangiectasias. Con frecuencia coexisten los componentes superficial y profundo.²¹¹

Los hemangiomas suelen ser únicos y afectan a cualquier zona cutáneo-mucosa, aunque en un 5% de los casos las lesiones son múltiples y más de la mitad se localizan en la cabeza y el cuello.²¹²

Durante los primeros 6 ó 12 meses, los hemangiomas pueden continuar proliferando hasta duplicar o triplicar su tamaño. Posteriormente se estabilizan y después involucionan con lentitud. Los signos indicativos de regresión son la aparición de tractos fibrosos blanquecinos en su superficie y de una coloración gris-rosada o violácea. Un 50% de lesiones han involucionado completamente a los 5 años, un 75% a los 7 años y un 90% a los 9 años. Cuanto antes aparecen signos de regresión, mejor y más temprano es el resultado estético final. Los hemangiomas localizados en la punta nasal, los labios y la zona parotídea involucionan con más lentitud. No obstante, en un determinado caso es prácticamente imposible predecir la duración de cada fase evolutiva, así como el resultado final.¹⁴¹

Complicaciones

Se estima que alrededor de un 10% de los hemangiomas crecen ocasionando complicaciones, ya sea por el propio hemangioma o por compromiso de estructuras locales funcionalmente importantes.

Complicaciones debidas al propio hemangioma. La complicación más frecuente de los hemangiomas es la ulceración, con una incidencia del 5% al 10% de casos. Se debe a la isquemia y a la necrosis de la lesión. Suele ocurrir durante la fase de crecimiento rápido del tumor, se relaciona directamente con su tamaño y profundidad y afecta sobre todo a los hemangiomas localizados en los labios y en la zona anogenital. Estas lesiones son muy dolorosas, provocan irritabilidad e insomnio y, según la localización, dificultan la ingesta, la

defecación o la micción. En general, las lesiones ulceradas tienden a involucionar más rápidamente.²¹³

El principal riesgo de los hemangiomas ulcerados es la sobreinfección secundaria, con destrucción de los tejidos blandos o del cartílago subyacente y formación de cicatrices que obligan al tratamiento quirúrgico posterior.²¹⁴

Las hemorragias profusas son complicaciones infrecuentes de los hemangiomas, aunque sí es común un sangrado leve o moderado en tumores ulcerados, que suelen resolverse mediante compresión directa.

En hemangiomas de gran tamaño, sobre todo si existen hemangiomas hepáticos asociados, puede producirse una insuficiencia cardíaca por alto gasto.

El síndrome de Kasabach-Merritt es una complicación que tradicionalmente se había asociado con los hemangiomas que de forma rápida adquieren un gran tamaño. Sin embargo, ya se ha demostrado fehacientemente que estas lesiones no corresponden a verdaderos hemangiomas, sino a hemangioendoteliomas kaposiformes o a angioblastomas. Afecta sobre todo a niños menores de 3 meses y es una forma de coagulopatía secundaria al secuestro de plaquetas en el tumor. Se caracteriza por un aumento rápido del tamaño del hemangioma asociado o equimosis (trombopenia y consumo de factores de la coagulación) y palidez cutáneo-mucosa (anemia hemolítica). Este proceso requiere un tratamiento agresivo multidisciplinario y se acompaña de una elevada tasa de mortalidad (20-30%).²¹⁵

A pesar de su carácter involutivo, entre un 20% y un 40% de hemangiomas dejan cambios cutáneos residuales (telangiectasias), hipopigmentación, cicatrices atróficas de tipo anetodermia y masas fibroadiposas redundantes). Éstas son más importantes en las lesiones dérmicas de gran tamaño, en las de mayor profundidad, en los que se localizan en la nariz, los labios o los pabellones auriculares y en los que se han ulcerado.²¹⁶

Complicaciones debidas a la localización del hemangioma. La localización es un factor crucial determinante de la gravedad de los hemangiomas. Las lesiones pequeñas que proliferan lentamente pueden ser muy problemáticas e, incluso, suponer un riesgo vital si afectan a estructuras anatómicas y funcionalmente importantes.

Los hemangiomas periorbitarios, sobre todo los localizados en el párpado superior, suponen un riesgo para la visión y deben ser valorados cuidadosamente. La complicación más frecuente es el astigmatismo, secundario a la compresión y deformidad corneales. Si las lesiones impiden la apertura palpebral, ocluyendo la pupila, pueden provocar ambliopía. Dado que se trata de una alteración irreversible al cabo de unos pocos días, cuando afecta a niños menores de un año, se considera una verdadera urgencia médica. Estos hemangiomas órbito-palpebrales también pueden invadir el espacio retrobulbar, comprimir el nervio óptico y ocasionar proptosis y ceguera. Por ello, se recomienda realizar una resonancia magnética en todos los casos.^{217,218}

Otra posible complicación muy grave de los hemangiomas es la oclusión de la vía aérea superior. No obstante, se estima que sólo un 10-20% de hemangiomas subglóticos son sintomáticos antes de involucionar espontáneamente. Los síntomas suelen aparecer entre las 6 y 12 semanas de vida, incluyendo crisis de tos seca, estridor inspiratorio, ronquera, cianosis, tiraje, disnea e insuficiencia respiratoria aguda y se deben al crecimiento rápido de la lesión. La mitad de estos pacientes tienen hemangiomas en otras localizaciones. Los hemangiomas cutáneos que afectan la zona de la barba y la mucosa bucal son los que tienen un riesgo más elevado de extenderse hacia la vía aérea y provocar sintomatología, sobre todo (60%) si afectan 4 ó 5 de las siguientes áreas: preauriculares, mentón, cervical anterior y labio inferior. En estos casos, si no existen síntomas no es necesario realizar exploraciones, pero ante el mínimo signo clínico en un niño menor de 6 meses se debe practicar con urgencia una RNM y una fibrobroncoscopia.^{219,220}

Los hemangiomas que afectan las fosas nasales también pueden provocar sintomatología respiratoria en el periodo neonatal, sobre todo durante la ingesta.²²¹

Los hemangiomas periauriculares pueden ocluir el conducto auditivo externo, provocando una hipoacusia de transmisión reversible cuando involucionan. Excepcionalmente, las lesiones de gran tamaño pueden ocasionar hipertrofia de los huesos mandibulares, maxilares y del pabellón auricular, por incremento del flujo sanguíneo local.[]

En algunos niños se observan múltiples (>10) hemangiomas eruptivos, cupuliformes y de pocos milímetros, afectando la piel y las mucosas. Estas lesiones pueden asociarse con

angiomas hepáticos, gastrointestinales, pulmonares o intracraneales (hemangiomatosis neonatal difusa) o aparecer aisladamente (hemangiomatosis neonatal benigna). El riesgo de afectación visceral es proporcional al número de lesiones cutáneas, sobre todo si afectan las mucosas. La tríada clínica típica de la forma difusa es hepatomegalia, insuficiencia cardíaca y anemia. No obstante, para la diferenciación de ambos procesos es necesario realizar un examen oftalmológico, una ecografía hepática, una ecografía craneal transfontanelar, un hemograma e investigar la presencia de sangre en heces y orina. El pronóstico de la forma difusa es sombrío (40-80% de mortalidad), ya que con frecuencia existen cortocircuitos arteriovenosos hepáticos que dan lugar a insuficiencia cardíaca grave o a hemorragias internas en las primeras semanas de vida.²²²

En niños con grandes hemangiomas faciales o múltiples debe descartarse la presencia de lesiones viscerales, sobre todo hepáticas, por lo que es recomendable practicar una ecografía abdominal. Teniendo presente que pueden existir hemangiomas viscerales en cualquier órgano, incluso en ausencia de lesiones cutáneas, se realizarán las exploraciones oportunas según los signos y síntomas clínicos.

Los hemangiomas extensos o de crecimiento rápido pueden ser muy desfigurantes, sobre todo cuando afectan la cara, el cartílago auricular o el cartílago nasal.

Síndromes Asociados con Hemangiomas

A diferencia de las malformaciones vasculares, los hemangiomas excepcionalmente se asocian con síndromes dismórficos. Estas asociaciones plantean dudas sobre naturaleza neoplásica o dismorfogénica de la lesión vascular.

Los hemangiomas situados en la línea media dorsal, sobre todo en la zona presacra, pueden ser marcadores de disrafias espinales (médula anclada o lipomeningocele) y alteraciones ano-genito-urinarias o esqueléticas subyacentes (ano imperforado, fístulas anogenitales, malformaciones renales o genitales, espina bífida, etc.). El riesgo de estas malformaciones persiste aunque el hemangioma haya involucionado. Cuando existe una médula anclada, durante el crecimiento del niño pueden aparecer paraplejia, pie equino y problemas esfinterianos, por lo que puede ser preciso un tratamiento quirúrgico temprano a

fin de evitar secuelas neurológicas irreversibles. En estos casos se recomienda realizar, además de la exploración física, una resonancia magnética abdominal y de columna. Para valorar si estas malformaciones tienen repercusiones neurológicas en niños pequeños son útiles el electromiograma de extremidades inferiores y las pruebas urodinámicas.²²³

La existencia de un hemangioma facial gigante, sobre todo en las niñas, debe alertarnos de posibles malformaciones estructurales subyacentes (5-10% de casos), afectando al sistema nervioso central, al sistema cardiovascular, al sistema músculo-esquelético y al ojo. Para describir este síndrome neurocutáneo se ha propuesto el acrónimo de PHACES: malformaciones intracraneales de la fosa posterior (en especial, síndrome de Dandy-Walker, caracterizado por hipoplasia o ausencia de vermis cerebeloso y la existencia de un quiste aracnoideo en continuidad con el cuarto ventrículo, capaz de provocar hidrocefalia); hemangiomas; anomalías arteriales del polígono de Willis y de los troncos supraaórticos; coartación de aorta y defectos cardíacos (tetralogía de Fallot, comunicación interventricular, etc.); anomalías oculares (cataratas congénitas, microftalmia, coloboma, embrioxon, hipoplasia o agenesia del nervio óptico, exoftalmos, etc.); y malformaciones de la línea media esternal (fisura o agenesia esternal, sinus dérmico torácico, ectopia cordis) o abdominal (rafe supraumbilical). Algunos pacientes también pueden tener hemangiomas subglóticos.²²⁴

Estudios recientes destacan la importancia de las anomalías arteriales intracraneales (aneurismas y estenosis) asociadas con los grandes hemangiomas cefálicos, que pueden dar lugar a lo que se ha denominado vasculopatía cerebral de pares craneales. Otras malformaciones asociadas incluyen esternón bífido, quistes de fosa anterior, ausencia del cuerpo calloso, hipoplasia tiroidea congénita, etc. Se ha propuesto que el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) producido por el hemangioma estaría implicado en la progresión de esta vasculopatía oclusiva. La caída brusca de los niveles de bFGF secundaria al tratamiento médico del hemangioma explicaría los infartos cerebrales, ya que este factor es indispensable para el desarrollo de circulación colateral.²²⁵

Ante la presencia de hemangiomas faciales de gran tamaño se recomienda tomar la presión arterial en las cuatro extremidades, realizar una radiografía de tórax, una

ecocardiografía, un examen oftalmológico y practicar una ecografía craneal si el niño tiene todavía las fontanelas abiertas, o mejor angiorresonancia para valorar posibles alteraciones del arco aórtico, del plexo braquiocefálico o de las arterias intracraneales, así como malformaciones quísticas de la fosa posterior o del cuerpo calloso.^{224,225}

Recientemente se ha destacado la relación entre otros hemangiomas y síndromes malformativos. Los hemangiomas extensos en periné, nalgas y piernas pueden asociarse a malformaciones de los genitales externos, extrofia vesical, anomalías renales, ano imperforado y disrafismos ocultos (lipoma de cono medular, lipomielomeningocele). Los hemangiomas localizados en las nalgas pueden acompañarse de malformaciones vesicales, anales o genitales. En casos de hemangiomas múltiples se han descrito anomalías del arco aórtico derecho.

Diagnóstico

Aproximadamente un 90% de hemangiomas se diagnostican fácilmente en función de sus características clínicas, no tienen complicaciones y no se asocian con alteraciones extracutáneas, por lo que no es preciso solicitar ninguna exploración complementaria. Ante lesiones tumorales congénitas que planteen el diagnóstico diferencial entre un hemangioma y una malformación vascular o máculas eritematosas congénitas que puedan corresponder a hemangiomas incipientes o a malformaciones capilares, una simple visita a las pocas semanas suele ser suficiente para establecer el diagnóstico. En la mayoría de casos no son necesarios un diagnóstico y un tratamiento inmediatos. No obstante, a fin de poder emitir un pronóstico y adoptar una actitud terapéutica correcta, existen algunas situaciones en las que estaría indicado realizar estudios adicionales: cuando existen dudas diagnósticas sobre si se trata de un hemangioma (hemangiomas congénitos, clínicamente atípicos o lesiones localizadas en la línea media, diagnóstico diferencial con malformaciones vasculares); para valorar la extensión cutánea y extracutánea (hemangiomas palpebrales con afectación orbitaria, hemangiomas en la zona de la barba que pueden obstruir la vía aérea superior, hemangiomatosis neonatal eruptiva asociada a angiomas viscerales, sobre todo hepáticos y digestivos); para seguir la evolución espontánea o la respuesta al tratamiento; en caso de complicaciones, tales como el sangrado de hemangiomas viscerales y el síndrome de

Kasabach-Merritt; y cuando pueden existir malformaciones asociadas (hemangiomas lumbosacros en línea media, hemangiomas cérvico-faciales gigantes y raramente otros hemangiomas). De forma conjunta expondremos las principales exploraciones complementarias disponibles para el estudio de las lesiones vasculares infantiles.²²⁶⁻²²⁸

1. **Resonancia nuclear magnética (RNM).** Es la técnica de elección para el estudio de hemangiomas y malformaciones vasculares cutáneas, a pesar de que es sofisticada, cara y, en pacientes pediátricos, requiere sedación intensa en la mayoría de casos. Con la utilización de secuencias, T1 con y sin gadolinio intravenoso, T2 y angiorresonancia con gradiente se puede determinar la naturaleza exacta de la lesión, permitiendo diferenciar además si se trata de malformaciones de alto flujo (malformaciones arteriovenosas), de bajo flujo (malformaciones capilares, venosas y linfáticas) o combinados. En pacientes con lesiones de bajo flujo en las extremidades, la fleborresonancia y la linforresonancia identifican las alteraciones de los sistemas venoso y linfático, respectivamente. Los hemangiomas se caracterizan por masas polilobuladas, bien delimitadas, con una señal de intensidad intermedia en secuencias T1 y una señal moderadamente hiperintensa en secuencias T2.²²⁸

La RNM permite valorar la extensión exacta de las lesiones; por ejemplo, si existe afectación orbitaria en un hemangioma palpebral, lo que será importante al tomar decisiones terapéuticas. También es la técnica de elección en las siguientes situaciones: a) pacientes con hemangiomas lumbosacros en línea media, para descartar disrafismo oculto; b) hemangiomas cervicofaciales gigantes que pueden asociarse a malformaciones de fosa posterior y malformaciones vasculares; c) hemangiomas en la zona de la barba, que cuando son extensos pueden obstruir la vía aérea, y d) hemangiomatosis neonatal difusa, en la que pueden existir hemangiomas intracraneales.²²⁸⁻²³⁰

2. La **ecografía** combinada con imágenes Doppler en color y análisis espectral Doppler de los canales vasculares también sirve para valorar el contenido tisular y las características del flujo de las lesiones vasculares. Son técnicas no invasivas, relativamente baratas y útiles para establecer un diagnóstico diferencial con

tumores sólidos y malformaciones vasculares de bajo flujo. Sus principales inconvenientes son que no permiten valorar con precisión la extensión de las lesiones y, sobre todo, que dependen de la experiencia del ecografista. El problema más frecuente es que ecografistas no familiarizados con lesiones vasculares pediátricas confundan los vasos de flujo rápido de los hemangiomas con malformaciones arteriovenosas. La ecografía prenatal puede visualizar grandes hemangiomas congénitos intraútero. Si en estas circunstancias se observan masas parenquimatosas de flujo rápido, se deben revalorar cada 2 ó 4 semanas, ya que suponen un riesgo de hidrops fetal. En hemangiomas congénitos de gran tamaño puede ser necesario un parto programado por cesárea para evitar distocias.^{228,231}

La ecografía convencional ayuda a establecer el diagnóstico diferencial con otros tumores de partes blandas (miofibromatosis, fibrosarcoma, metástasis de carcinoma suprarrenal, glioma nasal, rabdomiosarcoma, quistes dermoides, etc). También es útil en niños menores de 6 meses con hemangiomas lumbosacros, a fin de valorar disrafismo oculto y malformaciones genitourinarias, y en el contexto de la hemangiomatosis neonatal difusa, para descartar hemangiomas hepáticos.

3. La **tomografía** con contraste intravenoso es menos informativa que la RMN en cuanto al contenido tisular y a las características del flujo. Además la dosis de radiación es alta.^{228,232}
4. La **radiografía convencional** está indicada para estudiar si existe asimetría ósea de las extremidades, afectación ósea o articular y calcificaciones de partes blandas. La radiografía cervical en hiperextensión permite intuir la obstrucción de la vía aérea en pacientes con hemangiomas en la zona de la barba. Es una técnica poco sensible para descartar disrafismos lumbosacros ocultos, salvo que existan defectos óseos importantes.^{233,234}
5. La **gammagrafía** con hematíes marcados radiactivamente puede ser útil para detectar hemangiomas viscerales, aunque es muy poco específica. No se usa.

6. La **arteriografía** es una técnica invasiva y cara, reservada para pacientes en los que no ha podido establecerse un diagnóstico específico con RNM o con lesiones de alto flujo (fístulas y malformaciones arteriovenosas) tributarias de ser embolizadas. Esta técnica es muy específica para determinar el patrón vascular de la malformación, aunque la extensión de algunas lesiones, sobre todo las malformaciones de bajo flujo, se puede ver mucho mejor con otras técnicas. Su utilización está muy limitada actualmente en los hemangiomas, reservándose para aquellos pacientes con hemangiomas hepáticos múltiples o de gran tamaño y hemangiomas cutáneos gigantes que ocasionan insuficiencia cardíaca y no responden al tratamiento farmacológico.²³⁵
7. La **flebografía** con inyección de contraste en una vena superficial está indicada para estudiar los sistemas venosos superficial y profundo de las extremidades en pacientes tributarios de cirugía venosa. En alteraciones vasculares complejas de las extremidades, con edema intenso y venas dilatadas, no es recomendable esta técnica, ya que precisa administrar grandes volúmenes de contraste.²³⁵
8. El **estudio angiográfico** mediante inyección percutánea directa de contraste en las malformaciones venosas delimita perfectamente su arquitectura y se realiza simultáneamente a la escleroterapia (inyección esclerosante intralesional directa).²³⁶

Exploraciones de Laboratorio. El hemograma puede ser útil para valorar anemia aguda o crónica por sangrado de las lesiones cutáneas o viscerales (sobre todo digestivas en la hemangiomatosis neonatal difusa).

El estudio de sangre oculta en heces y el sedimento de orina están indicados para descartar lesiones sangrantes en tracto digestivo y urológico en el contexto de la hemangiomatosis neonatal difusa.

La determinación de niveles urinarios altos del factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) es un marcador de angiogénesis activa. La determinación de bFGF mediante ELISA en muestras de orina, expresada en picogramos de bFGF por gramos de creatinina, puede ser útil para diferenciar hemangiomas proliferantes de malformaciones vasculares,

valorar si el hemangioma está en fase proliferativa y monitorizar la respuesta al tratamiento con interferón.²³⁷

Endoscopia. La laringoscopia está indicada para valorar si existe obstrucción de la vía aérea en pacientes, generalmente menores de 6 meses, con hemangiomas proliferativos en la zona de la barba y que presentan accesos de tos, estridor y disnea. La endoscopia digestiva es útil en pacientes con hemangiomatosis neonatal difusa con angiomas sangrantes en el tracto digestivo.²³⁸

Estudio oftalmológico. Es recomendable en los angiomas palpebrales, ya que pueden ocluir la hendidura palpebral y distorsionar la córnea, comprometiendo la visión del niño. Además, debe indicarse un examen oftalmológico cuando se trata de hemangiomas eruptivos o cervicofaciales de gran tamaño.²³⁹

Estudio cardiológico. En hemangiomas cervicofaciales o torácicos de gran tamaño se recomienda tomar la tensión arterial en las cuatro extremidades y realizar radiografía de tórax, ecocardiografía y, en algunos casos, RNM, para descartar una coartación de aorta. De forma excepcional, también pueden existir alteraciones del arco aórtico en pacientes con hemangiomas cutáneos múltiples.²⁴⁰

1.5.1.2 Hemangioma Congénito

Estas lesiones se manifiestan como tumores violáceos con telangiectasias y algunas flebectasias, tumores compactos y lobulados del color de la piel normal, nódulos duros abollonados de color rosado y con halos pálidos, o placas violáceas infiltradas con un halo azulado y lanugo. Su aspecto clínico obliga a descartar tumores de partes blandas del recién nacido (rabdomyosarcoma embrionario, fibrosarcomas, etc.). Como ya hemos señalado en la clasificación, hay 2 tipos de hemangiomas congénitos.²⁴¹

1. **Rápidamente involutivos:** reconocidos en 1996 como una entidad histológica y clínica diferente, eran previamente confundidos con otros tumores o malformaciones vasculares. Su característica clínica fundamental es la de estar totalmente formados en el momento del nacimiento. No hay pues fase proliferativa postnatal, y su involución es más o menos completa durante el

primer año de vida. Otro rasgo significativo es que de forma diferente a los hemangiomas proliferativos en los que las niñas son tres veces más afectadas, afectan a ambos sexos por igual.²⁴²

Además la coloración es diferente, más violácea y menos roja, con telangiectasias alrededor y con localización preferente en cara y extremidades. Aunque inicialmente se les consideró capaces de originar el síndrome Kasabach-Merritt, probablemente el diagnóstico clínico e histológico no fuera exacto. En la actualidad se considera que no pueden provocar esta coagulopatía.^{18,243}

En el 50% de los casos la involución se produce en los 6 primeros meses y las secuelas postinvolutivas van desde atrofia leve a la piel redundante.

2. **No involutivos:** sus características clínicas fundamentales son el desarrollo completo de la tumoración intraútero y la ausencia de cambios significativos durante la infancia. Generalmente de tamaño reducido (5 cm de diámetro aproximadamente) y redondeados u ovoides, son de tacto duro y de temperatura más elevada que la piel adyacente, lo que indica flujo sanguíneo elevado, lo cual se demuestra fácilmente por Eco-Doppler. De hecho inicialmente fueron clasificados como malformaciones arteriovenosas superficiales.²⁴⁴

1.5.1.3 Angioblastoma

Un 50% de casos se observan en niños menores de 5 años y puede estar presente en el momento del nacimiento. Se caracteriza por máculas, placas o tumores rojizos o violáceos, únicos o múltiples, mal delimitados, infiltrados al tacto, que suelen tener un componente nodular profundo. A veces es un tumor doloroso, se acompaña de hiperhidrosis localizada y existe lanugo en su superficie. Se localiza principalmente en la zona superior del tronco y cuello. Las lesiones crecen lentamente alcanzando un gran tamaño y en niños muy pequeños puede complicarse con el síndrome de Kasabach-Merritt.

1.5.1.4 Hemangioendotelioma Kaposiforme

Este tumor es, sin duda, el que muestra un comportamiento más agresivo. Recientemente se ha postulado que este hecho viene determinado por la presencia de

linfáticos en su estructura histológica, siendo proporcional el número de éstos a la aparición de sintomatología. Al igual que en el angioblastoma el aspecto clínico fundamental es la aparición o no del fenómeno de Kasabach-Merritt. La trombocitopenia severa, casi siempre por debajo de las 15.000 plaquetas es patognomónica del proceso con elevación del dímero D y disminución del fibrinógeno. Si el tumor es visceral y, especialmente retroperitoneal, el hemangioendotelioma kaposiforme (HEK) es el único diagnóstico posible. No todos los HEK desarrollan Kasabach-Merritt. La evolución a corto y medio plazo va estrechamente ligada a su respuesta al tratamiento farmacológico y a la posibilidad de su extirpación quirúrgica. Aunque tradicionalmente se han publicado cifras de mortalidad cercana al 50%, el mejor conocimiento de este tumor y la instauración de protocolos terapéuticos más agresivos han conseguido disminuirla.²⁴⁵⁻²⁴⁷

1.5.1.5 Hemangiopericitoma

Suele localizarse en los tejidos blandos de las extremidades, sobre todo de los muslos, la pelvis y el retroperitoneo. Se han descrito formas cutáneas y subcutáneas, que se manifiestan como nódulos firmes únicos. Se distinguen dos formas clínico-patológicos: la del adulto, que es la más frecuente, y la del niño o congénita. Esta última se origina en el subcutis como un tumor multilobulado y se ha relacionado con la miofibromatosis infantil. El diagnóstico se confirma histológicamente y su tratamiento es quirúrgico.²⁴⁸

1.5.2 Malformaciones

1.5.2.1 Malformaciones Capilares

Estas lesiones han sido referidas inadecuadamente en muchas ocasiones como “angioma plano”. Están constituidos por abundantes capilares maduros y dilatados, con paredes finas, localizados en la dermis superficial. Se ha sugerido que alteraciones estructurales en la pared vascular o en su inervación podrían ser las responsables de la ectasia capilar. Desde un punto de vista práctico se distinguen las formas localizadas en la línea media corporal y las formas lateralizadas.

Las malformaciones capilares mediales son muy frecuentes, ya que afectan a más del 40% de recién nacidos, y se heredan con patrón autosómico dominante. Consisten en pequeñas máculas rosadas o rojizas, irregulares, localizadas en la línea media facial, occipital o nuchal. Las lesiones localizadas en la línea media facial (frente, zona interciliar, zonas internas de párpados superiores y zona nasolabial) han recibido el nombre de “manchas salmón” y en el 95% de casos desaparecen alrededor del año de edad. En niños con piel muy clara es posible que el eritema sea más persistente y se intensifique con el llanto, la agitación, las apneas o el ejercicio físico. En contraposición, más del 50% de las malformaciones capilares mediales localizadas en la nuca y sobre la columna vertebral persisten durante toda la vida. Las lesiones localizadas en la zona media lumbosacra ocasionalmente pueden ser marcadores de disrafismos ocultos (espinas bífidas o lipomielomeningoceles).

Por el contrario, las malformaciones capilares lateralizadas o manchas en vino de Oporto se observan en un 0,3-0,5% de recién nacidos. Se trata de máculas o placas discretamente sobreelevadas, con bordes geográficos y de mayor tamaño y de color rojizo o violáceo más intenso que las variedades mediales. Suelen ser unilaterales, siguen una disposición metamérica y se localizan principalmente en la cara, aunque pueden afectar cualquier zona del cuerpo. Tienden a persistir durante toda la vida, creciendo proporcionalmente al resto del organismo. Algunas manchas en vino de Oporto se acompañan de hipertrofia de los tejidos subyacentes (partes blandas y huesos). Con el tiempo, adquieren una coloración violáceo-azulada oscura y una superficie sobreelevada, sobre la que aparecen pequeñas pápulas o nódulos.²⁴⁹

Aproximadamente un 10% de pacientes con manchas en vino de Oporto faciales tienen glaucoma ipsilateral, sin lesiones leptomeníneas. Esta complicación es especialmente frecuente (45%) cuando la lesión se extiende de forma simultánea por las zonas inervadas por la primera (V1) y la segunda (V2) ramas sensitivas del trigémino. Cuando se afectan los párpados pueden observarse vasos conjuntivales dilatados, que no se correlacionan con la presencia o ausencia de glaucoma. Otras alteraciones oftalmológicas incluyen bupftalmos y malformaciones vasculares en la epiesclera, la coroides y la retina, que pueden provocar una disminución de la agudeza visual. Es importante recordar que en todo

recién nacido con una mancha en vino de Oporto periocular debe realizarse controles oftalmológicos semestrales durante los dos primeros años de vida y anualmente con posterioridad.²⁵⁰

Síndrome de Sturge-Weber

El síndrome de Sturge-Weber se caracteriza por una malformación capilar en la zona inervada por la primera rama del trigémino asociado a una malformación vascular ipsilateral de las meninges y del córtex cerebral. Probablemente se debe a un trastorno en la morfogénesis del neuroectodermo cefálico.

El dato clínico distintivo de la mancha en vino de Oporto asociada con el síndrome de Sturge-Weber es la afectación por encima de la hendidura palpebral (frente y párpado superior, rama V1 del trigémino). Sin embargo, sólo un 5-8% de pacientes con mancha en vino de Oporto afectando V1 tiene un síndrome de Sturge-Weber. La malformación capilar puede extenderse hacia las regiones maxilar (V2) y mandibular (V3), aunque cuando se localiza exclusivamente en dichas zonas no se acompaña de malformaciones vasculares cerebrales. Se han descrito casos de síndrome de Sturge-Weber con malformaciones vasculares cutáneas y meníngeas bilaterales y formas frustradas, con anomalía vascular leptomeníngea y sin lesiones cutáneas. Aunque su presencia no es imprescindible para establecer el diagnóstico de síndrome de Sturge-Weber, como se ha comentado previamente, puede existir afectación ocular en el 50% de pacientes. En algunos casos, la anomalía vascular se extiende a la mucosa oral.²⁵¹

En un 50% de pacientes afectados de síndrome de Sturge-Weber, el primer síntoma de las lesiones intracraneales (malformaciones capilares y venosas) aparece durante el primer año de vida. Aunque pueden existir lesiones meníngeas extensas asintomáticas durante toda la vida, es raro que la sintomatología se inicie después de los 20 años. No existe correlación entre el tamaño de la mancha en vino de Oporto facial y el de las malformaciones del sistema nervioso central. Estos pacientes pueden tener convulsiones (80%), retraso mental (60%), hemiplejía o deficiencias sensoriales contralaterales (30%) y hemianopsia homónima contralateral.

El electroencefalograma pone de manifiesto una hipoactividad cortical unilateral con o sin descargas en agujas. La radiografía craneal y la tomografía computarizada son especialmente útiles para ver las calcificaciones características en dos tercios de los pacientes, que suelen aparecer después del año de vida y hacerse progresivamente más evidentes hasta la segunda década. Estas calcificaciones siguen las circunvoluciones cerebrales y adoptan un patrón en “raíles de tranvía” (bandas calcificadas paralelas y tortuosas con un doble contorno). La exploración más útil es la resonancia magnética con gadolinio, que permite valorar la presencia y extensión de las lesiones, incluso antes de que se inicie la sintomatología. Las malformaciones vasculares leptomenígeas afectan típicamente los lóbulos occipitales y provocan isquemia en el tejido cerebral adyacente, provocando gliosis, desmielinización, calcificaciones y atrofia cerebral focal o hemiatrofia. Otros hallazgos incluyen ausencia de las venas corticales superficiales adyacentes a la malformación e hipertrofia del sistema venoso profundo y del plexo coroideo ipsilaterales.^{252,253}

El tratamiento quirúrgico de las lesiones intracraneales puede ser útil en algunos casos, por lo que debe realizarse una consulta al neurocirujano al realizar el diagnóstico, incluso cuando el paciente esté asintomático.

Facomatosis Pigmentovasculares

Las facomatosis pigmentovasculares son un grupo heterogéneo e infrecuente de síndromes caracterizados por la asociación de una malformación capilar y un nevus pigmentado. Según el tipo de nevus pigmentado se clasifican en 4 subtipos, siendo más frecuente el tipo II. Existen formas cutáneas puras y otras sistémicas, que se acompañan de alteraciones oftalmológicas (melanosis oculi, glaucoma, hamartomas del iris, etc.), neurológicas (epilepsia, retraso psicomotor, etc.) y esqueléticas (atrofia o hipertrofia de extremidades). En su patogenia se ha postulado la participación de un mosaicismo somático como consecuencia del fenómeno del doble moteado alélico y no alélico. El diagnóstico diferencial se debe plantear con el síndrome de Sturge-Weber, el síndrome de Klippel-Trenaunay, el síndrome Proteus y la facomatosis pigmentoqueratósica.²⁵⁴⁻²⁵⁷

Síndrome Proteus

El síndrome Proteus es un síndrome malformativo complejo con gran heterogeneidad clínica, que mayoritariamente aparece de forma esporádica. Las manifestaciones principales son macrodactilia, hipertrofia asimétrica del cráneo y de las extremidades, masas blandas subcutáneas compuestas por tejido vascular, lipomatoso y fibromatoso, nevus epidérmico verrucoso lineal, hiperplasia cerebriforme plantar “en mocasín”, macrocefalia, exostosis fronto-temporal o parieto-occipital y escoliosis o cifoescoliosis. Además, se han descrito un amplio espectro de manifestaciones menores, entre las que se incluyen malformación capilar, hipoplasia dérmica parcheada, hemimegalencefalia, hidrocefalia, quistes pulmonares, meningiomas del SNC, etc. La distribución de las lesiones sigue un patrón en mosaico, compatible con una mutación poscigótica letal que sólo puede sobrevivir en estas circunstancias. El diagnóstico diferencial debe plantearse con el síndrome de Klippel-Trenaunay, la lipomatosis encéfalo-cráneo-cutánea, el síndrome de Bannayan-Zonana, el síndrome de Maffucci, el síndrome de Ollier y la neurofibromatosis tipo I. Las principales causas de muerte de estos pacientes son la insuficiencia respiratoria restrictiva, crisis comiciales y otras complicaciones neurológicas.^{258,259}

Síndrome de Cobb

El síndrome de Cobb se caracteriza por malformación capilar u otras malformaciones vasculares con disposición metamérica en el tronco o las extremidades, junto a una malformación vascular en el canal raquídeo, generalmente situada en el mismo dermatoma que la lesión cutánea. Dicha malformación vascular puede comprimir la médula espinal, provocando sintomatología en la infancia o la adolescencia, en forma de dolor radicular, paraplejia o paraparesia espástica y pérdida sensitiva por debajo del nivel afecto. Además, algunos pacientes tienen malformaciones vasculares afectando la retina o las vértebras, dando lugar a cifoescoliosis.²⁶⁰

Las radiografías de la columna dorsal o lumbar suelen mostrar erosiones óseas de forma temprana. La resonancia magnética de la columna administrando contraste permite valorar la presencia y la extensión de la lesión. La arteriografía espinal está especialmente indicada cuando se trata de lesiones tributarias de embolización terapéutica. En algunos

casos puede plantearse tratamiento quirúrgico de la malformación vascular intrarraquídea. Las que se nutren a través de la arteria espinal posterior son yuxtamedulares y pueden extirparse sin causar lesiones medulares. Sin embargo, las que se originan en la arteria espinal anterior son generalmente intramedulares y afectan zonas motoras críticas, por lo que su extirpación suele ser técnicamente imposible.²⁶¹

Cutis Marmorata Telangiectásica Congénita

La cutis marmorata telangiectásica congénita (CMTC) es una malformación vascular cutánea que suele estar presente en el momento del nacimiento y que excepcionalmente puede ser familiar.²⁶²

Se distinguen formas localizadas, generalmente segmentarias y bien delimitadas en la línea media, y formas generalizadas. Se manifiesta con máculas reticuladas de aspecto marmóreo, de color eritematoso o violáceo-azulado, atróficas y con telangiectasias. Las lesiones adquieren un tono cianótico con el llanto, la agitación y el frío. Ocasionalmente se ulceran y pueden involucionar por completo o persistir durante toda la vida. El estudio histológico puede ser normal o mostrar capilares y venas dilatadas en dermis e hipodermis.²⁶³

La CMTC puede aparecer de forma aislada o, en la mitad de los casos, asociarse a otras anomalías congénitas, incluyendo anomalías capilares faciales, glaucoma, atrofia o hipertrofia de extremidades, macrocefalia, retraso mental, conducto arterioso persistente, hemangiomas, nevus melanocíticos congénitos, aplasia cutis congénita, malformaciones óseas, espina bífida, etc.

El diagnóstico diferencial debe plantearse con la cutis marmorata del recién nacido, una respuesta fisiológica al frío que desaparece cuando aumenta la temperatura ambiental, y la flebectasia difusa o síndrome de Bockenheimer. Esta entidad se caracteriza por la aparición progresiva de múltiples ectasias venosas, grandes y dolorosas, en una extremidad, durante la infancia.^{262,263}

1.5.2.2 Malformaciones Venosas

Muchas malformaciones venosas han sido denominadas incorrectamente “hemangiomas cavernosos”, aunque el patrón de crecimiento, la actitud terapéutica y el pronóstico de ambas lesiones son completamente diferentes. En la práctica, ante un supuesto “hemangioma profundo” que no involuciona, debemos sospechar que se trate de una malformación venosa.

Clínicamente se manifiestan como pápulas, nódulos o tumores agrupados de color azulado o violáceo, sin la coloración rojiza superficial típica de muchos hemangiomas. En la periferia se puede observar un plexo venoso prominente. A pesar de su aspecto superficial y localizado, suelen coexistir con ectasias y otras alteraciones de las venas profundas subyacentes. Es frecuente que se acompañen de hiperhidrosis localizada y episodios recurrentes de tromboflebitis. Un dato bastante característico de estas malformaciones es la presencia de flebolitos calcificados, fácilmente demostrables mediante radiografía simple. El ecodoppler y la resonancia magnética muestran que se trata de lesiones vasculares de flujo lento.²⁶⁴

La mayoría de malformaciones venosas solitarias son asintomáticas en la primera infancia y no requieren tratamiento urgente. Cuando aumentan de tamaño y provocan síntomas por compresión de estructuras adyacentes, sobre todo nerviosas, puede plantearse tratamiento con escleroterapia, inyectando alcohol absoluto, ethibloc (solución alcohólica radioopaca) o la extirpación quirúrgica.²⁶⁵

En algunos casos, las malformaciones venosas pueden formar parte de síndromes complejos.

Síndrome de Klippel-Trenaunay

El síndrome de Klippel-Trenaunay es un síndrome malformativo, generalmente esporádico, que afecta a estructuras ectodérmicas y mesodérmicas. Su manifestación más distintiva son las malformaciones venosas cutáneas. Otros hallazgos son malformación capilar, venas varicosas congénitas e hipertrofia de la extremidad afectada. Cuando además se añaden fístulas arteriovenosas se habla de síndrome de Parkes-Weber.²⁶⁶

Las malformaciones vasculares del síndrome de Klippel-Trenaunay se localizan preferentemente en una extremidad inferior, aunque pueden existir pacientes con afectación de una extremidad superior, del tronco o bilateral. En todos los casos están presentes en el nacimiento, pudiendo ser poco aparentes. En la extremidad afectada suelen observarse una o varias manchas en vino de Oporto, que no desaparecen por completo a la vitropresión, y venas ectásicas que progresan proximalmente desde el dorso y las zonas laterales del pie. Las venas perforantes son generalmente incompetentes y existen atresia, agenesia o bandas fibrosas que ocluyen el plexo venoso profundo. A veces se observan vesículas linfáticas superficiales. Es frecuente que la zona ocupada por la malformación vascular esté caliente, tenga sudoración profusa y sufra episodios repetidos de tromboflebitis, con riesgo de provocar tromboembolismo pulmonar.²⁶⁶

La hipertrofia de la extremidad es a expensas del tejido muscular, de la piel, de la grasa subcutánea, de los vasos malformados y, en ocasiones, de linfedema concomitante. Además, pueden estar aumentados el diámetro y la longitud del hueso subyacente.

Otros hallazgos de este síndrome incluyen escoliosis compensadora, insuficiencia cardíaca, dermatitis de estasis, úlceras, flebolitos, descalcificación ósea, hipertensión pulmonar, parestasias, espina bífida, rectorragias, hematuria y coagulopatía de consumo (diferente del síndrome de Kasabach-Merritt).²⁶⁷

El tratamiento consiste en presoterapia y cirugía correctora de la asimetría y de las deformidades importantes de las extremidades. La extirpación de las varicosidades venosas superficiales, secundarias a hipoplasia o atresia del sistema venoso profundo, está contraindicada.

Síndrome del Nevus Azul en Tetina de Goma (Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome)

El síndrome del nevus azul en tetina de goma se caracteriza por múltiples malformaciones venosas afectando la piel, las mucosas y el tracto gastrointestinal. Lo más frecuente es que se presente de forma esporádica, aunque existen casos familiares con una herencia autosómica dominante.

Las lesiones cutáneas están presentes en el nacimiento o aparecen en los primeros años de la vida, aumentando progresivamente en número (escasas o centenares) y tamaño (hasta 5 cm). Se trata de pápulas y nódulos azulados o violáceos y de consistencia gomosa blanda, que afectan el tronco, las extremidades superiores y las mucosas oral y genital. Al comprimirlos dejan una estructura sacular flácida, que recupera rápidamente su morfología inicial. Algunas lesiones se acompañan de hiperhidrosis y dolor nocturno espontáneo o a la palpación. Histológicamente son vasos sanguíneos ectásicos de tamaño y morfología irregular, cuyas paredes pueden contener músculo liso o ser finas, que se localizan en la dermis y el tejido celular subcutáneo.²⁶⁸

Las lesiones del tracto gastrointestinal son similares a las de la piel, afectan sobre todo al intestino delgado y pueden provocar melenas y anemia. Estos datos son de gran ayuda para establecer el diagnóstico diferencial con los glomangiomas múltiples. No parece existir correlación entre el número de lesiones cutáneas y gastrointestinales. Además, se han descrito malformaciones venosas similares en otros órganos (pulmones, corazón, hígado, bazo, tracto urinario, sistema nervioso central, huesos, etc.), que también pueden sangrar.^{269,270}

El tratamiento consiste en corregir la anemia ferropénica subyacente, resección del segmento intestinal afectado si se producen hemorragias repetidas y, cuando las lesiones cutáneas sean dolorosas, la extirpación quirúrgica, la crioterapia o el láser. Los corticoides orales no son útiles.

Síndrome de Maffucci

El síndrome de Maffucci fue descrito a finales del siglo XIX y aunque también se ha denominado “discondroplasia con hemangiomas”, realmente se trata de un síndrome malformativo no hereditario que afecta a estructuras mesodérmicas. Se caracteriza por encondromas, malformaciones vasculares y deformidades músculo-esqueléticas. Se considera que la enfermedad de Ollier sería una forma paucisintomática del síndrome de Maffucci (discondroplasia sin lesiones vasculares cutáneas).²⁷¹

Las malformaciones venosas en estos pacientes suelen aparecer progresivamente, desde los primeros años de vida hasta la pubertad, en forma de tumores o nódulos subcutáneos azulados, blandos al tacto, que se localizan en la piel y las mucosas. El estudio histológico muestra grandes canales vasculares repletos de hematíes y delimitados por células endoteliales aplanadas. Sus paredes pueden ser finas e irregulares o gruesas, fibrosas y con músculo liso. Algunas lesiones corresponden a hemangioendoteliomas de células fusiformes.²⁷²

Paralelamente a las lesiones cutáneas o varios años después aparecen nódulos duros en los huesos de las manos, de los pies y en los huesos largos, que provocan deformidades grotescas. Estas lesiones óseas son radiolúcidas e histológicamente corresponden a encondromas. Los pacientes con este síndrome tienen un riesgo elevado de desarrollar neoplasias (30%), incluyendo fibrosarcomas, angiosarcomas, linfangiosarcomas, osteosarcomas, cáncer de ovario, gliomas, adenocarcinoma de páncreas y, hasta en el 15% de casos, los encondromas pueden transformarse en condrosarcomas. Otras manifestaciones dermatológicas incluyen máculas café con leche y malformaciones linfáticas quísticas.^{272,273}

Síndrome de Gorham

El síndrome de Gorham, o enfermedad de los huesos evanescentes, es extraordinariamente infrecuente. Afecta a ambos sexos por igual y no es hereditario. Se inicia en la infancia, progresa lentamente y al cabo de los años, generalmente se estabiliza. Se caracteriza por malformaciones venosas y linfáticas cutáneas, mediastínicas y óseas. Las lesiones cutáneas pueden ocasionar atrofia muscular local y tienden a localizarse en la proximidad de las alteraciones óseas. Estas últimas provocan una osteólisis masiva, con sustitución parcial o completa de uno o varios huesos por fibrosis. Las radiografías óseas ponen de manifiesto lesiones líticas con esclerosis escasa o ausente. Aunque la causa de la reabsorción ósea es desconocida, parece ser secundaria a la hiperemia localizada. Las lesiones no tienen riesgo de malignización ni existe un tratamiento efectivo, aunque la radioterapia puede ser útil para paliar los casos intensamente dolorosos.²⁷⁴

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Bajo esta denominación se consideran actualmente incluidos los síndromes de Bannayan-Zonana, de Riley-Smith y de Ruvalcaba-Myhre-Smith, ya que existe un número creciente de pacientes con características clínicas solapadas de estos tres procesos.

El síndrome de Bannayan-Zonana es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por macrocefalia, lipomas y malformaciones vasculares cutáneas y viscerales. La macrocefalia no se asocia a hidrocefalia, aunque en algunos casos se acompaña de retraso mental. Las lesiones cutáneas consisten en nódulos azulados profundos, malformaciones linfáticas superficiales y angioqueratomas. La afectación visceral puede comprometer la vida del paciente por obstrucción del tracto gastrointestinal o compresión del sistema nervioso central.²⁷⁵

El síndrome de Riley-Smith también tiene un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por macrocefalia sin hidrocefalia, pseudopapiledema y malformaciones cutáneas capilares, venosas y linfáticas. Estas lesiones pueden estar presentes al nacimiento o aparecer en los primeros años de la vida y tienden a localizarse en el abdomen, las manos, los pies y los muslos. Los pacientes son neurológica e intelectualmente normales.

El síndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith parece tener una herencia autosómica dominante y asocia gigantismo cerebral, pólipos intestinales hamartomatosos y pigmentación moteada de los genitales.

Posteriormente a la descripción de estos tres síndromes, se han publicado casos en los que coexisten características de varios de ellos (macrocefalia, pseudopapiledema, lipoangiomatosis, pigmentación moteada genital), sugiriendo que pueden estar relacionados. La observación reciente de triquilemomas en un paciente con síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ha planteado la hipótesis de su relación genética o fisiopatogénicamente con el síndrome de Cowden.

1.5.2.3 Malformaciones Linfáticas

El término “linfangioma”, aunque inapropiado, se utiliza para denominar las malformaciones linfáticas que afectan la piel, la hipodermis o la submucosa. Las más frecuentes son las malformaciones linfáticas superficiales. Suelen ser lesiones congénitas que aparecen en los primeros años de vida. Se manifiestan como múltiples vesículas pequeñas y agrupadas, que pueden tener una superficie verrucosa. Muchas veces contienen vasos sanguíneos, que les confiere un aspecto purpúrico o hemorrágico. En el tejido subcutáneo adyacente existen cisternas linfáticas dilatadas, con paredes musculares, que conectan con el componente superficial y provocan una tumefacción difusa. Las lesiones se localizan predominantemente en las axilas, los hombros, el cuello, las zonas proximales de las extremidades y la lengua. Histológicamente se observan vasos linfáticos dilatados y delimitados por un endotelio aplanado, situados en la dermis papilar.⁴⁷

Las malformaciones linfáticas macroquísticas se manifiestan con nódulos subcutáneos recubiertos por piel normal. Histológicamente se observan vasos linfáticos dilatados e irregulares, interconectados, con músculo liso en algunas zonas de la pared, que afectan la hipodermis. En el tejido conectivo acompañante puede haber cúmulos nodulares de linfocitos, formando centros germinales.

Con frecuencia aparecen en zonas con tejido conectivo laxo, tales como las axilas, las ingles y el cuello, lo que permite la dilatación masiva de los canales linfáticos. Está presente al nacer o aparece en la primera infancia como una gran masa quística llena de líquido, fácilmente diagnosticable por transiluminación cuando están localizados en el triángulo cervical posterior se han asociado con hidrops fetal, síndrome de Turner (cariotipo 45 XO), malformaciones congénitas diversas y muerte fetal. Algunos casos se han relacionado con aneuploidías cromosómicas que pueden recurrir en gestaciones posteriores, lo que justifica realizar un cariotipo en todos estos casos. Histológicamente se observan cavidades quísticas uni o multiloculares rodeadas por un estroma laxo, que focalmente puede tener un aspecto esclerótico por compresión. El tratamiento de elección es la cirugía o la esclerosis con OK-432.²⁷⁶

La linfangiomatosis es un proceso infrecuente caracterizado por la presencia de canales linfáticos malformados afectando los tejidos blandos y parenquimatosos de forma difusa o multifocal. La mayoría de casos tienen afectación ósea y visceral, mal pronóstico y una elevada tasa de mortalidad. Otros, con compromiso de partes blandas y óseo, tienen una progresión más lenta y un pronóstico mejor. Las lesiones están presentes al nacer o aparecen progresivamente en la primera infancia como masas tumefactas de consistencias esponjosas y fluctuantes, localizadas en una extremidad. Secundariamente aparecen vesículas, hiperpigmentación o lesiones verrucosas en la piel suprayacente. Histológicamente se observan lóbulos de canales linfáticos dilatados interconectados, delimitados por una capa poco aparente de células endoteliales, que se extienden por la dermis y la hipodermis, alcanzando los tejidos blandos y el hueso subyacentes. Estos espacios linfáticos disecan los haces de colágeno y las estructuras preexistentes, pero las células endoteliales no son atípicas. La luz de estos canales está vacía o contiene un material proteináceo eosinofílico. Excepcionalmente puede existir hematopoyesis extramedular extra e intravascular y depósitos estromales de hemosiderina, a pesar de la ausencia de eritrocitos. Las células endoteliales expresan el antígeno relacionado con el factor VIII, la lectina *Ulex europaeus* I y, de forma inconstante, CD31 y CD34. El tratamiento se basa fundamentalmente en la cirugía.²⁷⁷

1.5.2.4 Malformaciones Arteriovenosas

No es excepcional que las malformaciones vasculares de alto flujo se presenten en su estadio inicial como una simple mácula asintomática en los primeros meses de vida. Sólo un seguimiento estrecho durante esa fase permitirá un diagnóstico diferencial correcto sin recurrir a medios diagnósticos invasivos e innecesarios, por lo que estos pacientes deben ser evaluados en el seno de un programa de anomalías vasculares consolidado y con diferentes especialistas (radiólogos, patólogos, cirujanos, etc.) acostumbrados al manejo de estos enfermos.¹²²

Las malformaciones vasculares de alto flujo pueden aparecer en la infancia o en la edad adulta, en función del grado de disfunción en la neuroregulación del esfínter capilar. La disminución de los receptores neuronales a nivel del esfínter capilar o un déficit intrínseco

de la inervación del mismo, producen un cortocircuito arteriovenoso a nivel muscular o cutáneo, aunque puede afectarse cualquier tejido. Como resultado de este flujo incrementado aparecen la dilatación venosa y la hipertrofia arterial compensatorias. Si el cortocircuito es muy proximal además se desarrolla cierto grado de insuficiencia cardíaca.

Finalmente, la desviación de sangre por el shunt arteriovenoso hace que el flujo arterial distal a la comunicación disminuya, lo que se conoce como “fenómeno de robo”, y aparezcan en consecuencia fenómenos de isquemia con ulceración y necrosis, así como circulación colateral progresiva.

Desde el punto de vista clínico, esta secuencia fue descrita por Schöbinger en 4 fases que se corresponden a los cuatro estadios evolutivos de estas malformaciones (I: latente; II: progresivo; III: ulceración y sangrado, y IV insuficiencia cardíaca). El inicio y la gravedad de los síntomas será más precoz y rápido cuanto mayor sea el grado de denervación capilar.

Un altísimo porcentaje de las lesiones en fase latente o estadio I son erróneamente diagnosticadas de angiomas, esperando su resolución espontánea, lo que imposibilitan el tratamiento más precoz posible. En fases tardías, con circulación colateral muy desarrollada, la resección completa de la lesión implica mayor sacrificio de áreas previamente sanas y, por tanto, de técnicas reconstructivas progresivamente más complejas. Tanto el aspecto de la lesión como su palpación firme y de relleno rápido nos deben poner en alerta sobre su naturaleza. Si ésta ya estaba presente en el momento del nacimiento y no cambia en los primeros meses de vida, podemos prácticamente descartar que se trate de un angioma. La exploración con Eco-Doppler nos proporcionará adecuada información sobre la velocidad de flujo y permitirá descartar igualmente que el trastorno sea linfático, venoso o mixto.^{73,119,122}

La angio-resonancia es crucial a la hora de reconocer la profundidad y el tipo de tejidos afectados. A partir de este momento, conviene reservar la arteriografía selectiva para acompañarla de embolización preoperatoria, una vez que se haya establecido el plan terapéutico definitivo.

1.6 TRATAMIENTO

1.6.1 *Hemangiomas Proliferativos*

Aunque la mayoría de los hemangiomas siguen un curso clínico sin mayor problema, existe un 12 % que presentaran complicaciones y que ameritan referencia con el especialista para un tratamiento eficaz y oportuno y de esta manera evitar secuelas permanentes con potenciales efectos psicológicos en los niños y en sus padres.²⁷⁸

Si consideramos que hasta un 25% de los recién nacidos pretérmino con un peso inferior a 1.000 g presentan hemangiomas y que este grupo de pacientes sigue incrementándose a medida que avanza las técnicas de fecundación in vitro, es evidente que nos encontramos ante un fenómeno epidemiológicamente relevante.

El porqué un grupo de lesiones benignas, que tiene tendencia a resolverse de forma espontánea, se trata, en lugar de tomar una actitud expectante, puede explicarse por varias razones:

1. Su localización: la cabeza es la región donde aparecen más frecuentemente, con los consiguientes problemas estéticos y funcionales cuando afectan a la región periocular o a la boca.
2. Tendencia a la ulceración: en especial cuando aparecen en pliegues, áreas de roce y particularmente en el área del pañal.
3. Impacto psicológico tanto en el niño como en la familia. Este factor es especialmente relevante durante la edad escolar.

Sin embargo, los criterios terapéuticos siguen adoleciendo en estos pacientes de falta de protocolos uniformemente establecidos en el contexto de un programa de atención integral de anomalías vasculares. Dermatólogos, pediatras y cirujanos siguen valorando separadamente a estos enfermos, emitiendo juicios y opiniones frecuentemente discordantes y sembrando la confusión en los padres del niño al respecto de las diferentes opciones terapéuticas.²⁷⁸

De la misma forma que un paciente con Síndrome de Sturge-Weber va a precisar de la ineludible colaboración entre un neurólogo que controle las crisis convulsivas, un

oftalmólogo que trate el glaucoma y sus consecuencias y un dermatólogo que con láser pulsado reduzca el impacto estético de la lesión, los hemangiomas han rebasado ya hace tiempo el trasnochado criterio de no ser tratados porque involucionan espontáneamente y demandan de los especialistas involucrados mayor comunicación para establecer pautas terapéuticas más efectivas.

Hasta ahora, se han realizado diversos tratamientos, muchas veces poco justificables dadas las lesiones residuales y las complicaciones. La cirugía es uno de los tratamientos más antiguos y se da la circunstancia de que actualmente se ha vuelto a poner de moda sobre todo para corregir deformidades residuales. En los años 50 se usó la radioterapia y, a partir de los años 60, los corticoides orales demostraron su eficacia en la fase proliferativa. El problema es que en las dosis necesarias eran muy elevadas, de hasta 3 mg/kg/día, con los consiguientes efectos adversos. En los años 90 se comprobó la eficacia del interferón, incluso en aquellos casos resistentes a los corticoides, pero la aparición de graves complicaciones neurológicas como la paraparesia espástica ha limitado su uso de forma dramática. Otros tratamientos como la vincristina están reservados para casos excepcionales, fundamentalmente grandes tumores viscerales que comprometen gravemente al paciente.²⁷⁹

En 2008, la casualidad y la pericia de un grupo de dermatólogos franceses demostraron la eficacia del propranolol para el tratamiento de los hemangiomas infantiles. El propranolol es un fármaco conocido desde los años 60, con un buen perfil de seguridad, basado en la observación y en los millones de pacientes que lo han recibido a lo largo de estas décadas. Puede decirse muy alto y muy claro que el tratamiento con propranolol ha revolucionado el manejo de los hemangiomas infantiles.²⁸⁰

Aunque ha sido ampliamente investigado el mecanismo de acción del propranolol, poco se sabe acerca de su acción en hemangiomas infantiles. Los estudios más recientes suponen que el propranolol ejerce su efecto sobre las células endoteliales, tono vascular, angiogenesis y apoptosis. Los efectos inmediatos, intermedios y a largo plazo del propranolol sobre hemangiomas pueden ser atribuidos a tres diferentes dianas farmacológicas.^{280,281}

- Efectos tempranos: Blanqueamiento de la superficie del hemangioma, 1-3 días después de comenzar la terapia, se debe a una vasoconstricción secundaria a disminución de óxido nítrico.
- Efectos intermedios: Se atribuyen a inhibición de mediadores proangiogénicos (factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento fibroblástico, metaloproteinasas) que evitan el crecimiento endotelial.
- Efectos a largo plazo: Se producen por inducción de apoptosis en las células endoteliales proliferativas y resultan en regresión del tumor.

Recientemente un estudio randomizado, placebo-controlado, mostró que el propranolol es efectivo en el tratamiento de hemangiomas infantiles, con un buen perfil de seguridad. El diseño de este estudio, consistió en comparar 4 regímenes de tratamiento contra placebo. En este estudio se demostró que una dosis de 3 mg/kg/día por un lapso de 6 meses resulto ser la más efectiva comparada con el placebo (60% vs 4%).²⁸²

1.6.2 *Hemangiomas Congénitos*

- a. Rápidamente involutivos: Como es lógico, una vez solventada la dificultad diagnóstica de identificarlos precozmente, el tratamiento de elección es conservador y consiste en esperar durante unos meses la involución de la tumoración. En ocasiones, y cuando su tamaño es muy grande, se ulceran, sangran y obligan a tomar medidas de soporte, incluso precisando embolización o extirpación quirúrgica, pero esto es ciertamente excepcional. Mucho más frecuente, es la necesidad de corregir las deformidades estéticas postinvolutivas, ya sean cicatrices o atrofas que producen asimetría facial.^{18,242}
- b. No involutivos: Igualmente, es mayor la dificultad diagnóstica que la terapéutica ya que una vez que se han identificado el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. El descubrimiento de un marcador específico permitirá en un futuro que la resección sea lo más precoz posible, evitando así la espera inútil que confirmé la falta de involución. Gran parte de los hemangiomas que precisan extirpación en la pubertad, son variedades no involutivas de las que se ha esperado la mejoría espontánea sin éxito. A este respecto hay que recordar que

el concepto de hemangioma congénito es de muy reciente aparición y todavía desconocido para la mayoría de la comunidad científica por lo que todavía es frecuente el diagnóstico incorrecto de estas lesiones.^{244,283}

La evolución postquirúrgica es favorable, incluso cuando es incompleta, no objetivándose recidivas en los márgenes de resección, y siendo habitualmente innecesaria la embolización preoperatoria, ya que a pesar del moderado flujo vascular a su través el sangrado intraoperatorio es fácilmente controlable.

1.6.3 *Angioblastoma*

Es extremadamente difícil reconocer de forma precoz la evolución de estos tumores. Pueden ser extraordinariamente agresivos y provocan el síndrome de Kasabach-Merritt, especialmente si presentan gran infiltración linfática, aunque generalmente son de tamaño moderado y exclusivamente cutáneos, por lo que su extirpación es generalmente posible. También, ha sido descrita su involución espontánea y la respuesta al láser y al tratamiento farmacológico con corticoides e interferón o vincristina. Investigaciones futuras nos permitirán reconocer previamente estos patrones evolutivos y aplicar protocolos terapéuticos dirigidos.²⁸⁴

1.6.4 *Hemangioendotelioma Kaposiforme*

Es el tumor vascular de más difícil tratamiento y con mortalidad más elevada. La indicación quirúrgica es absoluta pero desgraciadamente, con mucha frecuencia, el tamaño y la localización lo hacen irresecable. Si no aparece coagulopatía, debe ensayarse el tratamiento farmacológico, iniciando la administración de corticosteroides y determinando el β -FGF en orina, si está elevado hay esperanzas de respuesta al interferón α . Recordemos que la inyección subcutánea diaria de interferón durante largos periodos de tiempo conlleva un riesgo considerable de aparición de diplejia espástica, por lo que merece la pena saber previamente si hay respuesta posible a esta droga. Igualmente, la vincristina se ha demostrado eficaz en el tratamiento de estos tumores y la evolución a largo plazo es superior en los casos de respuesta precoz a este fármaco. El problema terapéutico grave emerge cuando aparece trombopenia severa, la extirpación es imposible y no hay respuesta

al tratamiento farmacológico. Entonces el tratamiento con medidas de soporte queda como única opción. Es importante recordar que la transfusión de plaquetas no mejora e incluso empeora el atrapamiento plaquetario por el endotelio tumoral y que la asociación de triclopidina y aspirina a 10 mg/Kg/día, cada una, ha conseguido los mejores resultados en la recuperación de la trombopenia. De forma esporádica ha sido descrita la respuesta a ciclofosfamida, radioterapia, pentoxifilina o dipiridamol, ácido tranexámico o heparina.^{246,285,286}

1.6.5 Otros Tumores

En el caso del hemagiopericitoma, granuloma piogénico, etc, la evolución clínica es benigna y la extirpación quirúrgica no presenta problemas, siendo el tratamiento de elección. Mención aparte merecen los tumores vasculares hepáticos, cuyo estudio, comportamiento y tratamiento rebasan el objetivo de este trabajo.²⁸⁷

1.6.6 Malformaciones Capilares

Dada la escasa tendencia a la involución, las manchas en vino de Oporto pueden cubrirse con maquillajes o tratarse con láser pulsado de colorante. Este láser emite pulsos de energía luminosa de 577 a 585 nm durante 360 µseg y penetra a una profundidad de 0,75 mm. Siguiendo el principio de fototermólisis selectiva, la energía es absorbida exclusivamente por la oxihemoglobina intravascular, sin lesionar las estructuras adyacentes. Se puede utilizar durante la infancia con un 94% de éxitos y mínimos riesgos, aunque estudios recientes sugieren que los resultados son similares si el tratamiento se realiza durante la edad adulta. La única ventaja de realizarlo precozmente es el menor tamaño de la lesión y, por consiguiente, la necesidad de un número menor de sesiones de láser. Los resultados son mejores en lesiones pequeñas (<20 cm²) y según la localización, por orden decreciente, las del cuero cabelludo, las periorbitarias, las laterofaciales, las del cuello y las mediofaciales. Los efectos secundarios son mínimos e incluyen hiperpigmentación transitoria (1%), cicatrices (0,1%) e hipopigmentación. En casi la mitad de las lesiones es posible observar una recidiva parcial a los 4 años de finalizar el tratamiento. Algunos otros tipos de láser pueden ocasionar cicatrices cosméticamente peores que la propia lesión, por

lo que el tratamiento debe realizarse por especialistas con experiencia en estos procesos.^{249,288}

Algunas manchas en vino de Oporto unilaterales coexisten con nevus anémicos (nevus vasculares mixtos) y, a diferencia de las lesiones mediales, pueden asociarse a un amplio espectro de síndromes malformativos.

1.6.7 Malformaciones Venosas

Pueden dividirse desde el punto de vista terapéutico en 2 grandes grupos: las formas localizadas, y por tanto resecables, y las formas difusas e irresecables.

Entre las primeras se encuentran a veces malformaciones muy extensas que ocupan grandes áreas anatómicas, pero recordemos que son anomalías de flujo lento y esto permite un abordaje quirúrgico posible si se planifica adecuadamente en el seno de un equipo multidisciplinar. Es importante garantizar la cirugía reconstructiva postexcisional para que la resección sea radical, y debe tenerse en cuenta que aunque la piel superficial a la malformación sea de apariencia normal, no puede conservarse porque su vascularización está comprometida por la anomalía venosa subcutánea.²⁸⁹

En las formas difusas irresecables debe plantearse la terapia paliativa y encaminada a mejorar la calidad de vida del paciente. Las dos medidas fundamentales son la presoterapia y la esclerosis repetida en lesiones sintomáticas peso sin olvidar la profilaxis de las complicaciones como la tromboflebitis evitando el tabaco, los tratamientos hormonales, traumatismos e intervenciones quirúrgicas no imprescindibles. Debe considerarse siempre la administración de heparina de bajo peso molecular durante encamamientos prolongados de cualquier origen. En caso de dolor secundario a la aparición de flebolitos, éstos deben ser extirpados. Ante la sospecha de tromboflebitis debe iniciarse de inmediato un tratamiento antibiótico y antiinflamatorio para minimizar el riesgo de sepsis y tromboembolismo.²⁹⁰

1.6.8 Malformaciones Arteriovenosas

Antes de iniciar el tratamiento conviene recordar algunos aspectos de importancia crítica. En primer lugar es conocido el efecto adverso de las infecciones, cambios hormonales

y traumatismos sobre malformaciones vasculares de alto flujo en estadio I o II. Además la primera causa de desencadenamiento evolutivo y de complicaciones es el tratamiento sintomático inadecuado, mediante láser, embolizaciones aisladas o tratamientos quirúrgicos parciales. De todos ellos el realizado con más frecuencia y con efectos más adversos, es la ligadura aislada de los vasos aferentes de la malformación. Este hecho sólo provoca una isquemia más severa distal a la lesión, con mayor reclutamiento de colaterales y el desencadenamiento de estadio III (ulceración y sangrado) de forma inmediata. Cualquier procedimiento endovascular o quirúrgico encaminado al tratamiento parcial de la lesión o a un episodio de sangrado debe ser minuciosamente considerado. Es excepcional que la hemorragia por importante que sea no responda a la compresión y elevación de la extremidad, junto a la correspondiente cobertura antibiótica sistémica y local de la zona ulcerada.

De cualquier forma la única posibilidad curativa sigue siendo la extirpación completa de la malformación siguiendo criterios casi oncológicos. Para ello y en función de la localización de la lesión se hará necesaria la colaboración de cirujanos expertos en el área anatómica a reseca, mientras que en función del tamaño será preciso tener en cuenta la eventual necesidad de transferencia microquirúrgica de tejidos.^{291,292}

La embolización agresiva de la lesión debe realizarse preferentemente una sola vez y en las 48 horas previas al tratamiento quirúrgico.

En los casos en los que la resolución completa es imposible, hay que extremar los cuidados a largo plazo del paciente y su malformación. Debe instaurarse la presoterapia precozmente para disminuir el efecto expansivo y de hipertrofia tisular. Además hay que evitar factores de riesgo como los tratamientos hormonales, los traumatismos y las infecciones, instaurando pautas de profilaxis antibiótica a largo plazo. Finalmente el paciente debe ser evaluado de forma continua y a intervalos reducidos por un dermatólogo, un especialista en tratamiento del dolor y un ortopeda si la malformación asienta en miembros inferiores.

1.6.9 *Malformaciones Linfáticas*

La falta de información sobre la causa de la heterogeneidad en su presentación clínica hace su tratamiento especialmente difícil. Las pruebas diagnósticas son igualmente difíciles de realizar (linfangiografía isotópica). Esto, unido al aspecto intrínseco de estas malformaciones, hace que los límites de resección sean difíciles de establecer en muchos casos.

El tratamiento más eficaz es, sin duda, la extirpación radical, pero con demasiada frecuencia no es posible o las secuelas son muy relevantes. Si se lleva a cabo el abordaje quirúrgico, un meticuloso protocolo postoperatorio es fundamental, ya que la linforragia residual puede durar varias semanas y ésta va a ser difícilmente resuelta con la colocación de un drenaje durante tanto tiempo sin provocar infección de la herida. Por lo tanto, la punción aspirativa del trasudado linfático cada 5 ó 10 días debe hacerse sistemáticamente. En ocasiones esta linforragia es erróneamente calificada como recidiva de la lesión.²⁹³

Desde hace tiempo, la esclerosis se ha predicado como una alternativa terapéutica en las malformaciones linfáticas pero la realidad es que los resultados a largo plazo han demostrado que sólo en ciertas dilataciones únicas o con poca tabicación la resolución completa es previsible. Por otro lado, en las localizaciones viscerales complejas y de gran extensión pueden llegar a ser el tratamiento paliativo de elección. De todos los agentes esclerosantes parece que el OK-432 ofrece hasta ahora los resultados más consistentemente satisfactorios, aunque no se ha llegado a un consenso uniforme al respecto.²⁹⁴

El desarrollo exponencial de la biología molecular en los últimos años hace que las expectativas en cuanto al tratamiento de las lesiones linfáticas sean muy importantes. Así, en animales de experimentación se ha demostrado que el tratamiento con VEGF-C recombinante induce crecimiento de la red capilar linfática y mejora los síntomas del linfedema secundario.^{295,296} En este sentido también se ha demostrado que esta reestructuración linfática inducida por factores recombinantes incluye la regeneración del sistema valvular de los vasos linfáticos. El trasplante de nódulos linfáticos con VEGF-C restaura la anatomía de la red linfática en las áreas defectuosas, incluyendo los vasos y los nódulos linfáticos.²⁹⁷

En la actualidad, Sirolimus (rapamicina), fármaco con acción antiangiogénica, sí parece tener un efecto beneficioso mayor en las malformaciones con componente venoso y linfático. Aunque se está usando como tratamiento compasivo de anomalías vasculares su utilización aún está en investigación y sujeta a los resultados de los ensayos clínicos en curso.²⁹⁸

Finalmente, y al respecto de las malformaciones linfáticas microquísticas y extendidas, hay buena respuesta al tratamiento con láser de CO₂ cuando son superficiales, especialmente en mucosas, pero el resultado es desalentador cuando afectan a dermis profunda y tejido subcutáneo.

En definitiva, es imprescindible individualizar en cada caso el tratamiento de elección en función de la naturaleza macro o microquística de la malformación, su localización, profundidad y extensión, así como el grado de deformidad estética o la intensidad de los síntomas y complicaciones. La disposición de las más sofisticadas técnicas de reconstrucción microquirúrgica ayudará siempre a planificar el tratamiento más agresivo posible en el contexto de un equipo multidisciplinario.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La evolución clínica y los protocolos habituales de diagnóstico por imagen o histológico de las anomalías vasculares no son suficientes para una identificación correcta de las mismas. Esto conlleva una dificultad en el manejo de estos enfermos, ya que impide predecir con certeza su comportamiento. Considerando que cada una de ellas precisa una metodología diagnóstica y terapéutica diferente, es necesario perfeccionar la tipificación de cada grupo.

La expresión de Endogлина está asociada a proliferación endotelial y a procesos de angiogénesis activa, por lo que su utilización en el despigaje de anomalías vasculares puede ayudar de forma sencilla en el diagnóstico y tratamiento de las mismas. Además puede potenciar el rendimiento y diagnóstico de otras pruebas coadyuvantes, radiológicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas.

Si se consiguiera identificar más específicamente cada grupo de pacientes mediante la detección de niveles de Endogлина, podríamos evitar u orientar más eficazmente las pruebas diagnósticas por imagen, algunas de ellas invasivas y casi todas con anestesia general, necesarias para establecer el protocolo terapéutico más adecuado.

2.2 OBJETIVOS

Primero. Determinar el papel del marcador molecular Endogлина en la identificación de anomalías vasculares de la infancia.

Segundo. Aplicar los resultados del diagnóstico de laboratorio al establecimiento de protocolos terapéuticos específicos.

Tercero. Proponer protocolos para seleccionar las pruebas diagnósticas en cada grupo de anomalías vasculares y adecuar las medidas terapéuticas.

Cuarto. Revisar muestras con diagnósticos previos para mejorar el grado de certeza diagnóstica.

Quinto. Modernizar las técnicas de diagnóstico para establecer protocolos multidisciplinarios (clínicos, bioquímicos y moleculares) en la práctica clínica diaria, de forma que se reduzcan al máximo los errores diagnósticos y los tratamientos inadecuados e inefectivos.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Se analizaron en total 71 pacientes, de los cuales 31 fueron masculinos y 40 femeninos. De éstos, 33 correspondían a nacionalidad mexicana y 38 española. Se dividieron en tres grupos, el Grupo 1 correspondió a pacientes con diagnóstico de hemangiomas, en el Grupo 2 se incluyeron pacientes con malformaciones vasculares, como: Malformaciones Venosas (MV), Malformaciones Linfáticas (ML), Malformaciones Arteriovenosas (MAV). En el Grupo 3 se incluyeron pacientes sanos, que se utilizaron como control.

Grupo 1: Hemangiomas Infantiles

En este grupo están incluidos 18 pacientes. De éstos, 7 eran menores de 1 año y se encontraban en etapa proliferativa, 7 tenían entre 1 y 4 años y estaban con cambios involutivos. Todos estaban o habían estado bajo tratamiento con propranolol. 15 de origen mexicano y 3 españoles.

Grupo 2: Malformaciones Vasculares

En este grupo se incluyeron 23 pacientes de nacionalidad española, 10 con malformación venosa, 10 con malformación linfática y 3 de ellos con malformación arteriovenosa.

Grupo 3: Pacientes Control

El grupo control se conformó por 30 pacientes de ambas nacionalidades, 15 mexicanos y 15 españoles. La media de edad (meses) fue de 34.17 (29.36), con una mediana de edad de 2 años, rango 1 año - 11 años, de los cuales 17 son hombres y 13 mujeres.

Del grupo español se analizaron 36 muestras más de pacientes, y se dividieron de la siguiente manera, 21 pacientes con patologías vasculares y 15 pacientes control. De éstos, 17 fueron del sexo femenino y 19 del masculino. De los 21 pacientes del grupo de enfermos, 11 fueron del sexo femenino y 10 del masculino. Del grupo Control 9 fueron varones y 6 mujeres.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 *Estudio Clínico*

Hemos estudiado las historias clínicas de todos los pacientes incluyendo la biopsia o pieza de resección, analizando el sexo y la edad a la que apareció la anomalía vascular, el aspecto, localización, tamaño, evolución y complicaciones. Se han evaluado y recogido los distintos tratamientos a los que se han sometido previamente, así como los distintos estudios de imagen y pruebas de laboratorio realizadas.

3.2.2 *Marcadores Moleculares*

Las muestras de sangre periférica de pacientes pediátricos de diferente etiología, hemangiomas y otras malformaciones, se analizaron utilizando la siguiente metodología: se cuantificaron los niveles de Endoglina soluble en plasma procedente de sangre periférica, utilizando KITS de ELISA específico para Endoglina soluble humana (Sistema Quantikin de R&D).

Obtención de muestras de plasma para la posterior valoración de Endoglina soluble:

1. Realizar la extracción de sangre periférica de los donantes utilizando EDTA como anticoagulante. Es recomendable recoger entre 8 – 10 ml.
2. Centrifugar las muestras durante 15 minutos a 1000 x g. Se recomienda realizar la centrifugación antes de que haya transcurrido 1h tras su extracción.
3. Realizar alícuotas de 800 – 1000 µL en tubbos cónicos eppendorf de 1,5 mL.
4. Almacenar las muestras a -20°C hasta su análisis, con el kit de detección de Endoglina humana Quantikine Human Endoglin/CD105 (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Nota 1: Evitar los ciclos de congelación-descongelación de las muestras. Es recomendable disponer de dos alícuotas por donante.

Nota 2: No utilizar muestras extraídas con citrato o heparina como anticoagulante, no ha sido validado para la valoración de muestras sanguíneas extraídas con citrato o heparina.

Kit Quantikine Human Endoglin/CD105: protocolo de detección:

1. El kit tiene una placa de 96 pocillos de poliestireno con un anticuerpo monoclonal antiendoglina humana ya inmovilizado. Se añade 100 μ L por pocillo de tampón RD1S que contiene una base proteica y preservantes.
2. Se añade 50 por pocillo de la proteína estándar (Endoglina humana recombinante con la que se realiza una recta patrón mediante diluciones seriadas), o de la muestra a ensayar. La mezcla se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador horizontal a 500 \pm 50 rpm.
3. Se aspira el contenido de cada pocillo y se realiza un lavado con un tampón que contiene surfactante; se repite el proceso 4 veces.
4. Se añaden 200 μ L por pocillo de una solución de anticuerpo monoclonal anti - endoglina humana conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) y se incuba durante otras 2 horas a temperatura ambiente en el agitador.
5. Se repiten otros 4 ciclos de aspirado/lavado.
6. Se añaden 200 μ L por pocillo de solución substrato conteniendo una mezcla a 1:1 de peróxido de hidrógeno y el cromógeno 3,3',5,5'-Tetrametilbencidina (TMB). Se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente, evitando el contacto con la luz.
7. Se añaden 50 μ L de solución de parada (ácido sulfúrico 2N) y se determina la densidad óptica en los 30 minutos siguientes, a 450nm empleando el equipo Glomax, multidetection system de Promega.

3.2.3 Estudio Estadístico

Se realizó la estadística descriptiva de los 3 grupos de pacientes mediante estudios de frecuencias. Debido a los resultados de normalidad en las Pruebas de Kolmogorov-Smirnov se utilizaron pruebas paramétricas para el análisis de la Endoglina. Se utilizó la prueba *t* de Student para muestras independientes en la comparación entre grupos. Se realizaron curvas ROC para la variable cuantitativa de la Endoglina para obtener el mejor punto de corte y

análisis de sensibilidad y especificidad. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en el programa SPSS versión 22.

Para facilitar el análisis de los resultados se realizaron 9 figuras, 7 tablas y 12 gráficas con los resultados totales, incluyendo pacientes mexicanos y españoles.

4. RESULTADOS

Se han incluido un total de 71 pacientes, de los cuales 31 son hombres y 40 mujeres (Figura 1), distribuidos de la siguiente forma: 18 pacientes con hemangioma, 23 pacientes con malformación vascular y 30 pacientes sanos. De la población total de pacientes enfermos (41 pacientes), 15 son de nacionalidad Mexicana y 23 de nacionalidad española. Del grupo control 15 son mexicanos y 15 españoles (Figura 2).

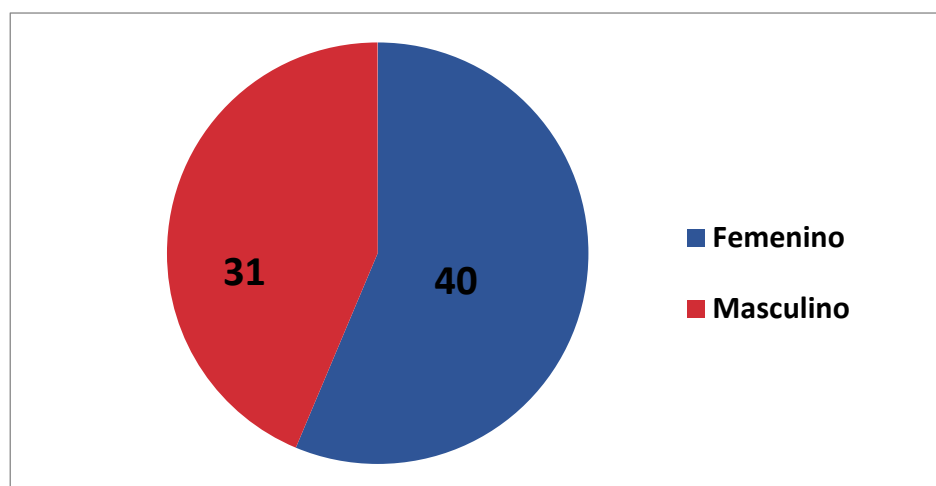


Figura 1. Distribución de los pacientes atendiendo al género.

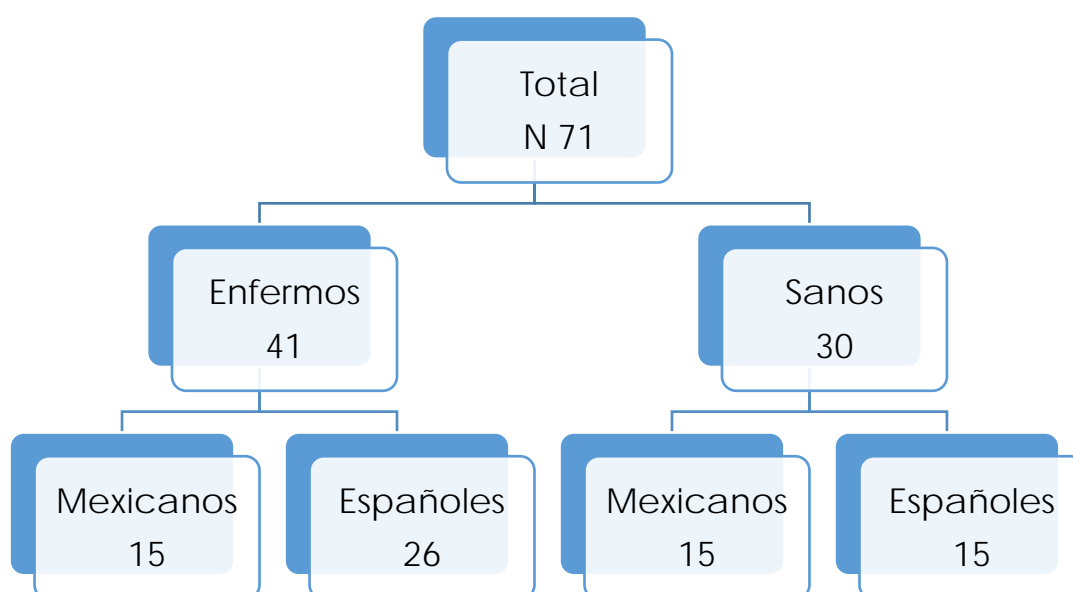


Figura 2. Distribución de los pacientes según su nacionalidad.

El total de los pacientes (71) se ha distribuido en 3 grupos (Figura 3), el Grupo 1 incluye 18 pacientes con diagnóstico de hemangioma, 15 de nacionalidad mexicana y 3 españoles, 3 de género masculino y 15 femenino. La media de edad (meses) es de 16.56 (± 14.37) y la mediana de 1 año, con un rango de 1 mes - 4 años. El Grupo 2 está formado por 23 pacientes con malformaciones vasculares, todos de nacionalidad española; para su estudio, este grupo se ha dividido a su vez en tres subgrupos: Grupo de Malformaciones Venosas (MV), con 10 pacientes; Grupo de Malformaciones Linfáticas (ML), con 10 pacientes; y Grupo de Malformaciones Arteriovenosas (MAV), con 3 pacientes. El Grupo 2 está constituido por 11 hombres y 12 mujeres con la siguiente distribución: de los pacientes con MV, 4 son hombres, de los pacientes con ML, 6 son hombres y, de los pacientes con MAV, sólo uno fue del género masculino. La media de edad en meses es de 89.65 (± 64.6) y la mediana de 6 años, con un rango de 10 meses - 17 años. El Grupo Control está conformado por 30 pacientes, 15 mexicanos y 15 españoles. La media de edad (meses) es de 34.17 (± 29.36), con una mediana de 2 años y rango de 1 año - 11 años, de los cuales 17 son hombres y 13 mujeres.

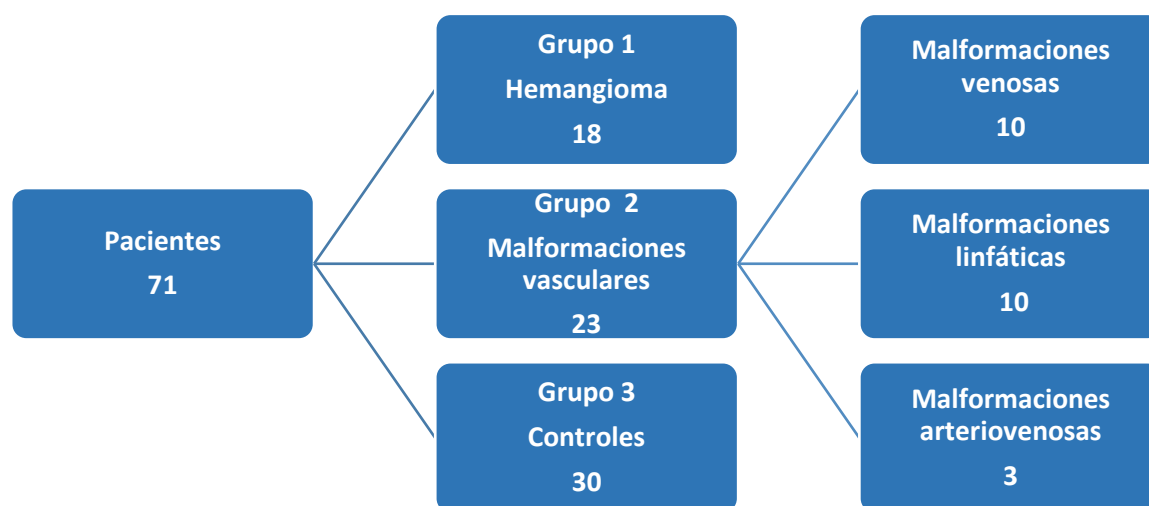


Figura 3. Distribución de los pacientes en los distintos Grupos de estudio.

El principal objetivo de la presente Tesis Doctoral es analizar el comportamiento de la Endogлина en los tres grupos de nuestro estudio. Debido a que dicha variable cumple con una

distribución normal en el análisis de Kolmogorov-Smirnov se han realizado pruebas paramétricas con la prueba *t Student* para comparar muestras independientes.

Lo más relevante del análisis de los niveles de Endoglina soluble en plasma, realizada con la prueba estadística *t Student* para muestras independientes, se encuentra al comparar el Grupo de pacientes con Hemangioma (Grupo 1), con una media de Endoglina de 4.95 ± 1.2 ng/ml, y el Grupo de pacientes con Malformación Vascular (Grupo 2), con una media de Endoglina de 3.86 ± 1.09 ng/ml, siendo la diferencia entre medias estadísticamente significativa ($p \leq 0.004$) (Tabla 4).

La comparación entre la media de Endoglina del Grupo 1 (Hemangiomias) (4.95 ± 1.2 ng/ml) y la del Grupo 3 (Control) (4.25 ± 1.18 ng/ml) muestra una diferencia casi significativa ($p=0.055$) (Tabla 1). El intervalo de confianza va de 0.36-1.82. (Tabla 4).

Al dividir el Grupo 2 (Malformaciones Vasculares) en los tres subgrupos de malformaciones y realizar la comparación entre las medias de Endoglina del Grupo de Hemangiomias (4.95 ± 1.2 ng/ml) con la de cada uno de estos tres subgrupos, se observa lo siguiente: 1) la comparación con el Subgrupo de Malformaciones Venosas (3.77 ± 1.10 ng/ml), muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.017$) y un IC de 0.22-2.13. 2) La comparación con el Subgrupo de Malformaciones linfáticas (4.23 ± 1.09 ng/ml) dio una $p=0.132$, con intervalo de confianza de -0.23-1.66. Y 3) la comparación con el Subgrupo de Malformaciones Arteriovenosas mostró una $p=0.010$ con un intervalo de confianza de 0.54-3.55, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 4).

De otra parte, la comparación entre los niveles de Endoglina del Grupo general de Malformaciones Vasculares (No Hemangiomias), con una media de 3.86 ± 1.09 ng/ml, frente a los niveles del Grupo de Pacientes Sanos (Control), con una media de 4.25 ± 1.18 ng/ml, no pone en evidencia diferencias estadísticamente significativas ($p=0.22$), siendo el intervalo de confianza de -0.24-1.03. (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de los niveles de Endogлина entre los grupos de estudio.

Grupo	$\bar{X} \pm DE$ (ng/ml)		Grupo	$\bar{X} \pm DE$ (ng/ml)	p	IC 95%
Hemangioma:	4.95 \pm 1.2	vs	Malformaciones vasculares:	3.86 \pm 1.09	<u>0.004</u>	0.36-1.82
		vs	Control:	4.25 \pm 1.18	0.055	-0.016-1.42
		vs	Malformación venosa:	3.77 \pm 1.10	<u>0.017</u>	0.22-2.13
		vs	Malformación Linfática:	4.23 \pm 1.09	0.132	-0.23-1.66
		vs	Malformación Arterio-venosa:	3.77 \pm 1.10	<u>0.010</u>	0.54-3.55
Malformaciones Vasculares	4.25 \pm 1.18	vs	Pacientes Sanos	3.86 \pm 1.09	0.22	-0.24-1.03

Dentro del Grupo de Malformaciones Vasculares, hemos comparado los niveles de Endogлина del subgrupo de Malformaciones Venosas con los niveles de los otros dos Subgrupos y con el Grupo Control, encontrando los siguientes resultados: la media de Endogлина del Subgrupo Malformaciones Venosas (3.77 \pm 1.10 ng/ml) no muestra diferencias con significación estadística (p=0.35) con respecto a la media del Subgrupo Malformaciones Linfáticas (4.23 \pm 1.09 ng/ml), siendo el intervalo de confianza de -1.49 - 0.56. (Tabla 5).

Al hacer el cruce entre el Subgrupo Malformaciones Venosas (3.77 \pm 1.10 ng/ml) frente al Subgrupo Malformaciones Arteriovenosas (2.90 \pm 0.36 ng/ml), tampoco se ha encontrado una diferencia con significación estadística (p=0.21). El intervalo de confianza es de -0.59 - 2.33. (Tabla 5).

Al hacer el análisis comparativo de los niveles de Endogлина del Subgrupo Malformaciones Venosas (3.77 \pm 1.10 ng/ml) con respecto a los niveles del Grupo de pacientes sanos (Grupo Control) (4.25 \pm 1.18 ng/ml), no se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa (p=0.26), siendo el intervalo de confianza -1.34 - 0.38 (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de los niveles de Endogлина entre el Subgrupo de Malformaciones Venosas, los otros dos Subgrupos de Malformaciones Vasculares y el Grupo Control.

Grupo	$\bar{x} \pm DE$ (ng/ml)		Grupo	$\bar{x} \pm DE$ (ng/ml)	p	IC 95%
Malformación venosa:	3.77 \pm 1.10	vs	Malformación Linfática:	4.23 \pm 1.09	0.35	-1.49-0.56
		vs	Malformación Arterio-venosa:	2.90 \pm 0.36	0.21	-0.59-2.33
		vs	Control:	4.25 \pm 1.18	0.26	-1.34-0.38

De otra parte, hemos comparado también los niveles de Endogлина del Subgrupo Malformaciones Linfáticas (4.23 \pm 1.09 ng/ml) con los niveles del Subgrupo Malformaciones Arteriovenosas (2.90 \pm 0.36 ng/ml) y no hemos encontrado una diferencia con significación estadística (p=0.06). El intervalo de confianza ha sido -1.11-2.78 (Tabla 6).

Cuando comparamos los niveles de Endogлина del Subgrupo Malformaciones Linfáticas (4.23 \pm 1.09 ng/ml) frente a los niveles del Grupo Control (pacientes sanos) (4.25 \pm 1.18 ng/ml), tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas (p=0.97), siendo el intervalo de confianza de -0.87-0.84 (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de los niveles de Endogлина entre el Subgrupo de Malformaciones Linfáticas, el Subgrupo de Malformaciones Arteriovenosas y el Grupo Control.

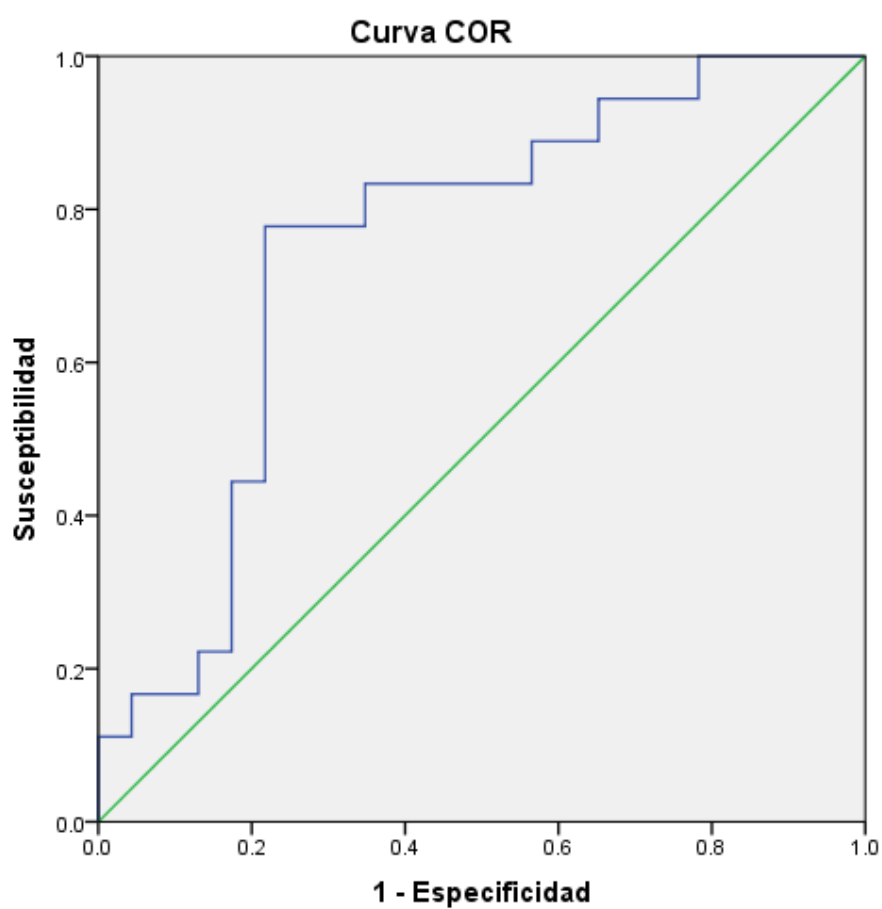
Grupo	$\bar{x} \pm DE$ (ng/ml)		Grupo	$\bar{x} \pm DE$ (ng/ml)	p	IC 95%
Malformación Linfática:	4.23 \pm 1.09	vs	Malformación Arterio-venosa:	2.90 \pm 0.36	0.06	-1.11-2.78
		vs	Control:	4.25 \pm 1.18	0.97	-0.87-0.84

Finalmente, la Tabla 7 muestra los resultados obtenidos al comparar los niveles de Endoglina del Subgrupo Malformaciones Arteriovenosas (2.90 ± 0.36 ng/ml) con respecto a los niveles del Grupo de pacientes sanos o Grupo Control (4.25 ± 1.18 ng/ml), en los que tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0.62$). El intervalo de confianza ha sido -2.7-0.07 (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de los niveles de Endoglina entre el Subgrupo de Malformaciones Arteriovenosas y el Grupo Control.

Grupo	$\bar{x} \pm DE$ (ng/ml)		Grupo	$\bar{x} \pm DE$ (ng/ml)	p	IC 95%
Malformación Arterio-venosa:	2.90 ± 0.36	vs	Control:	4.25 ± 1.18	0.62	-2.7-0.07

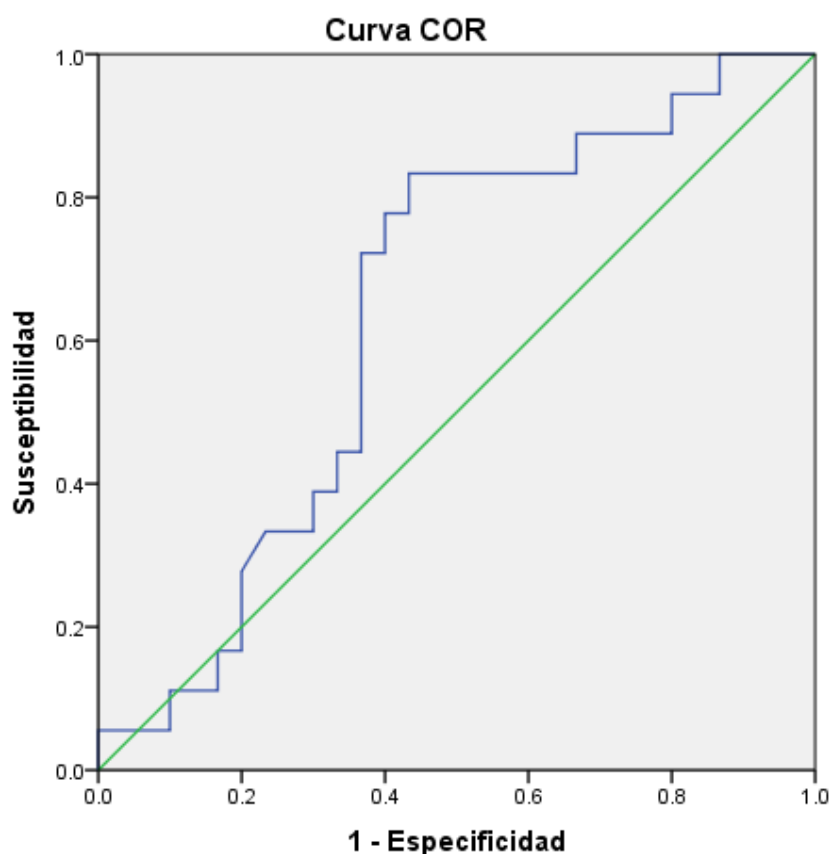
Se han realizado curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) o curvas de rendimiento diagnóstico (en castellano: curvas COR) para establecer la sensibilidad y especificidad de la determinación de los niveles de Endoglina en la discriminación diagnóstica de los pacientes de este estudio. En este sentido, al comparar el grupo de Hemangiomas frente al de Malformaciones Vasculares hemos encontrado que el área bajo la curva es de 0.749. El mejor punto de corte de 4.47, con el que la prueba nos ofrece una sensibilidad del 77.8% y especificidad del 79% para cualquier valor de Endoglina superior a dicho punto de corte (Figura 4).



Curva COR para pacientes con Hemangioma	
Área bajo la curva	0.74
Sensibilidad	77%
Especificidad	79%
Punto de corte	4.38 ng/ml
Conclusión	Ayuda a discriminar entre hemangioma y Malformación vascular de otro tipo.

Figura 4. Curva COR para prueba diagnóstica de Hemangioma.

En la Figura 5, que corresponde a Pacientes Sanos, podemos observar un área bajo la curva de 0.49, con una sensibilidad de 61% y especificidad de 63%, el punto de corte es de 4.69 ng/ml, por lo que no es una buena prueba para discriminar un hemangioma de un paciente sano.

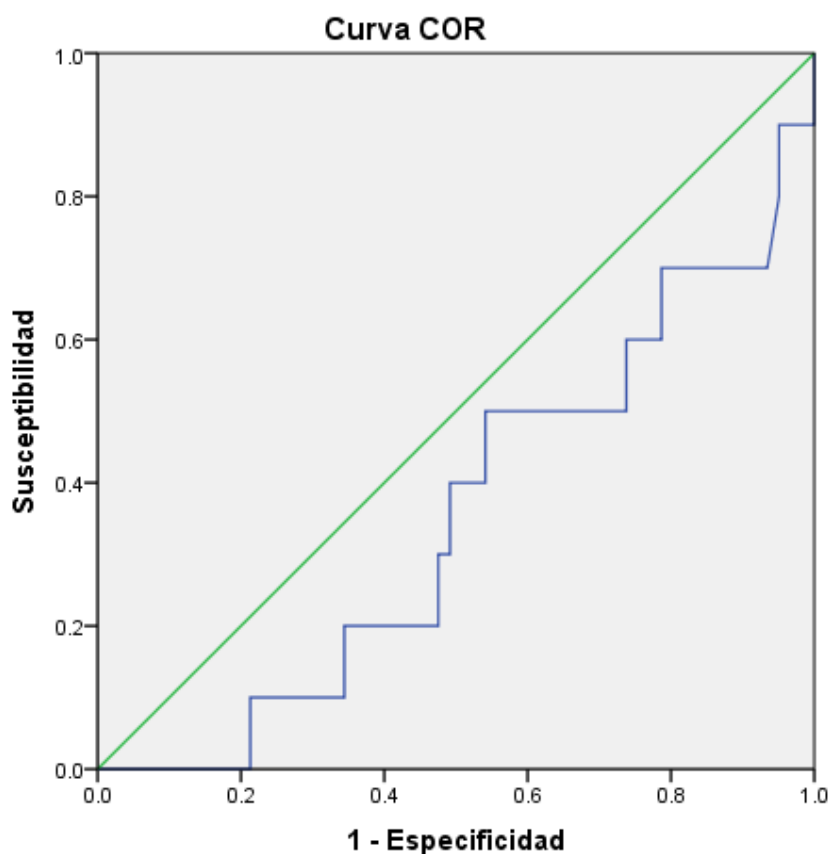


Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Curva COR para pacientes Sanos	
Área bajo la curva	0.49
Sensibilidad	61%
Especificidad	63%
Punto de corte	4.69 ng/ml
Conclusión	No ayuda a discriminar entre hemangioma y paciente sano.

Figura 5. Curva COR para prueba diagnóstica de Pacientes Sanos.

La Figura 6, que corresponde a pacientes con Malformaciones Venosas, nos da un área bajo la curva de 0.63, con una sensibilidad de 30% y especificidad de 52%, el punto de corte es de 4.69 ng/ml, por lo que no es una buena prueba para discriminar una malformación vascular de un paciente con malformación venosa.

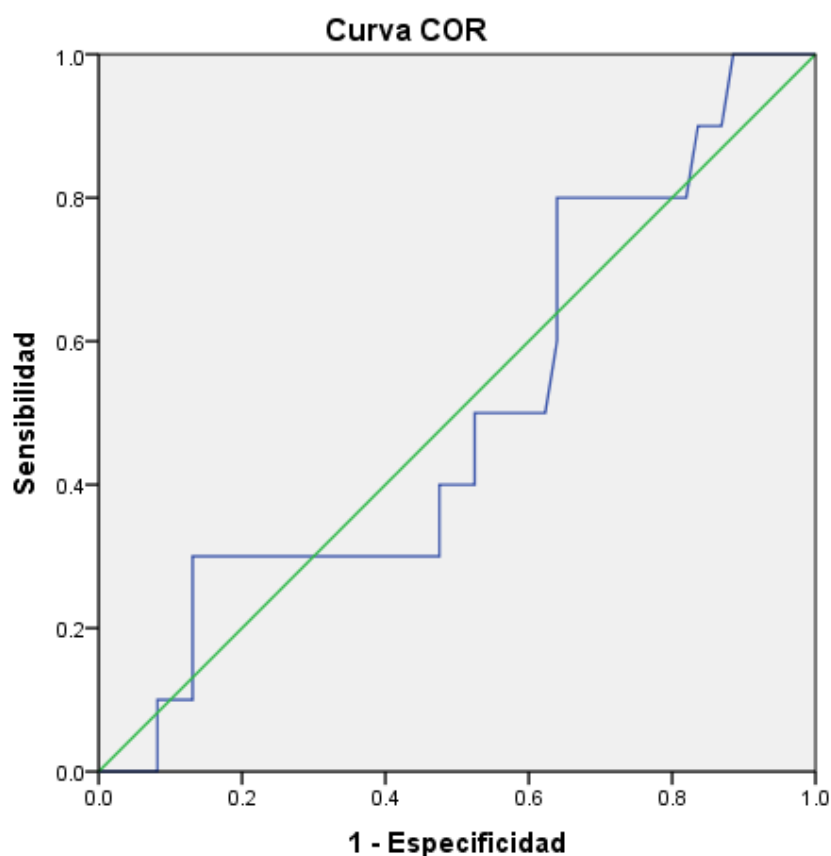


Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Curva COR para pacientes con Malformación Venosa	
Área bajo la curva	0.63
Sensibilidad	30%
Especificidad	52%
Punto de corte	4.69 ng/ml
Conclusión	No ayuda a discriminar entre malformación vascular y paciente con Malformación venosa.

Figura 6. Curva COR para prueba diagnóstica de Malformación Venosa.

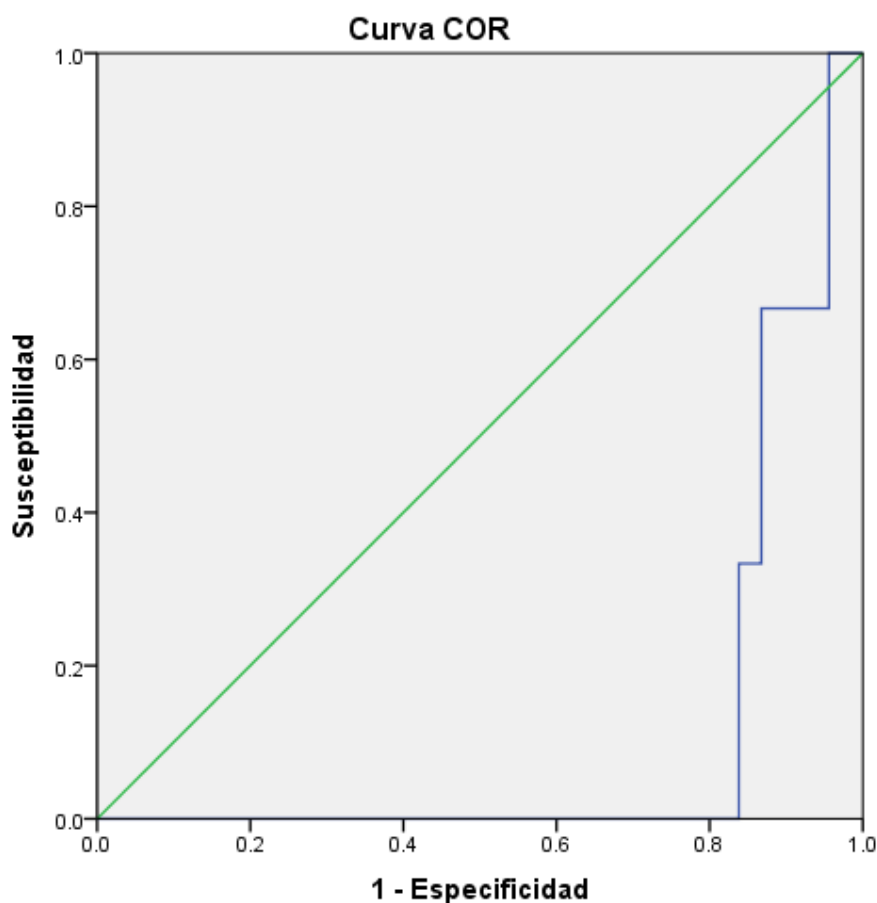
La Figura 7, que corresponde a pacientes con Malformaciones Linfáticas, nos da un área bajo la curva de 0.50, con una sensibilidad de 30% y especificidad de 54%, el punto de corte es de 4.69 ng/ml, por lo que no es una buena prueba para discriminar una malformación vascular de un paciente con malformación linfática.



Curva COR para pacientes con Malformación Linfática	
Área bajo la curva	0.50
Sensibilidad	30%
Especificidad	54%
Punto de corte	4.69 ng/ml
Conclusión	No ayuda a discriminar entre malformación vascular y paciente con Malformación linfática.

Figura 7. Curva COR para prueba diagnóstica de Malformación Linfática.

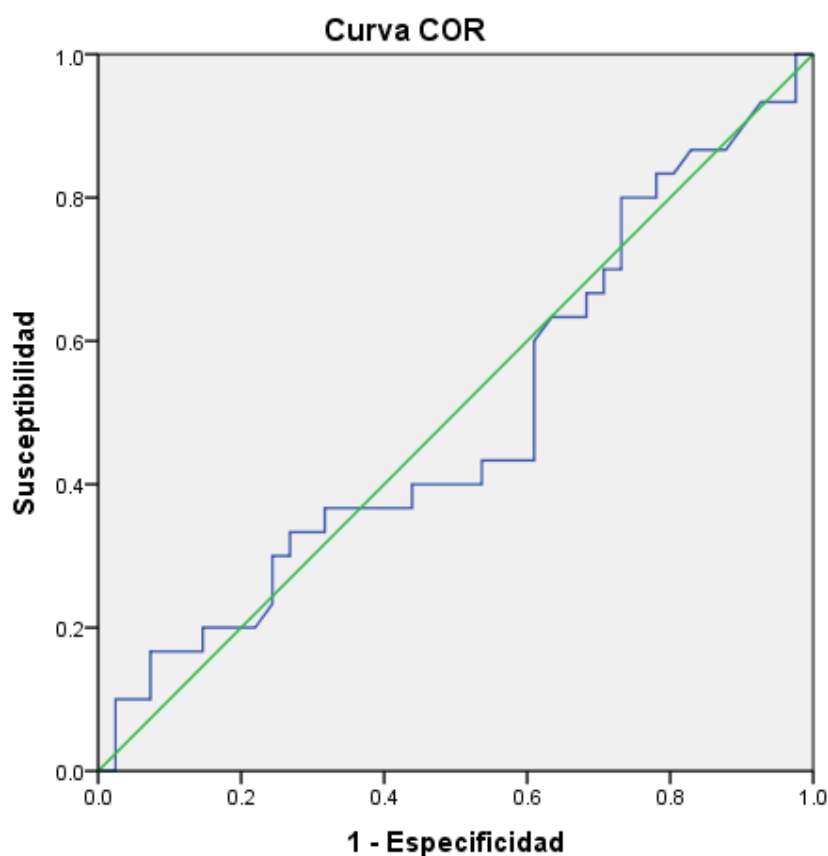
La Figura 8, que corresponde a pacientes con Malformaciones Arteriovenosas, nos da un área bajo la curva de 0.11, con una sensibilidad de 0% y especificidad de 51%, el punto de corte es de 4.69 ng/ml, por lo que no es una buena prueba para discriminar una malformación vascular de un paciente con malformación arteriovenosa.



Curva COR para pacientes con Malformación Arteriovenosa	
Área bajo la curva	0.11
Sensibilidad	0%
Especificidad	51%
Punto de corte	4.34 ng/ml
Conclusión	No ayuda a discriminar entre malformación vascular y malformación arteriovenosa.

Figura 8. Curva COR para prueba diagnóstica de Malformación Arteriovenosa.

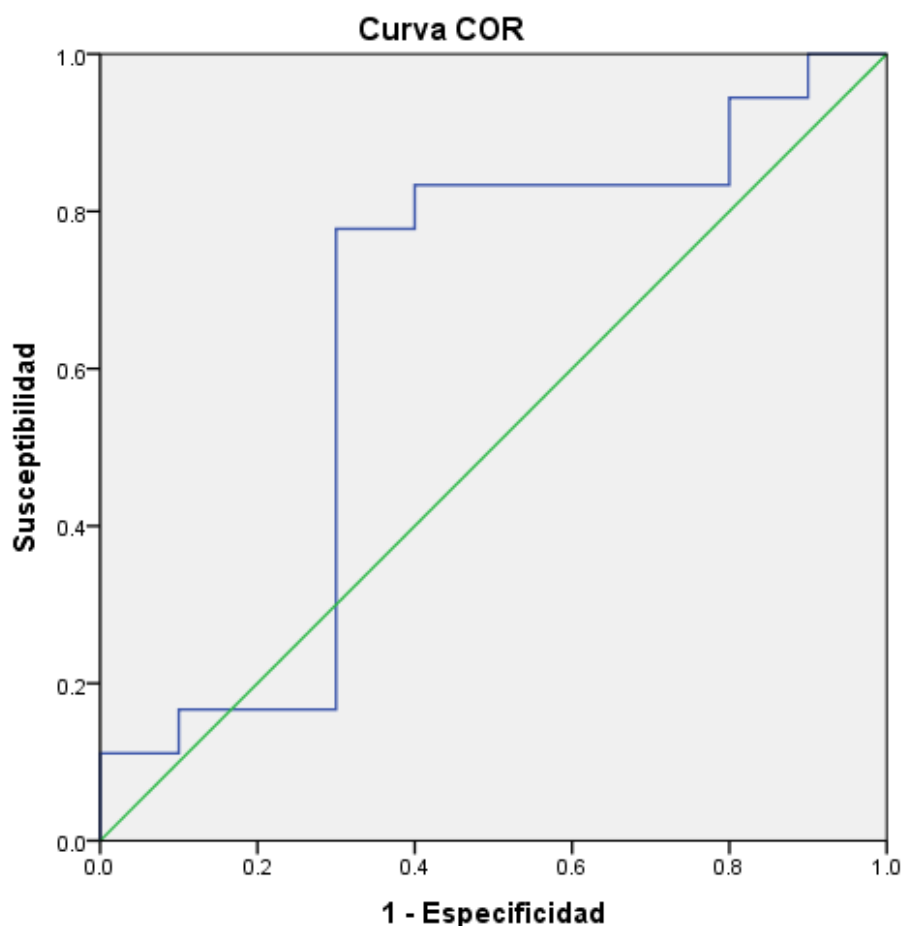
La Figura 9, que corresponde a pacientes con Malformaciones Vasculares en general (no hemangiomas), al compararla con paciente sanos, nos da un área bajo la curva de 0.49, con una sensibilidad de 40% y especificidad de 53%, con un punto de corte de 4.47 ng/ml, por lo que no es una buena prueba para discriminar un paciente sano de un paciente con malformación vascular.



Curva COR para pacientes con Malformaciones Vasculares No Hemangiomas	
Área bajo la curva	0.49
Sensibilidad	40%
Especificidad	53%
Punto de corte	4.47 ng/ml
Conclusión	No ayuda a discriminar entre malformación vascular no hemangioma y paciente sano.

Figura 9. Curva COR para prueba diagnóstica de Malformación Vascular No Hemangioma.

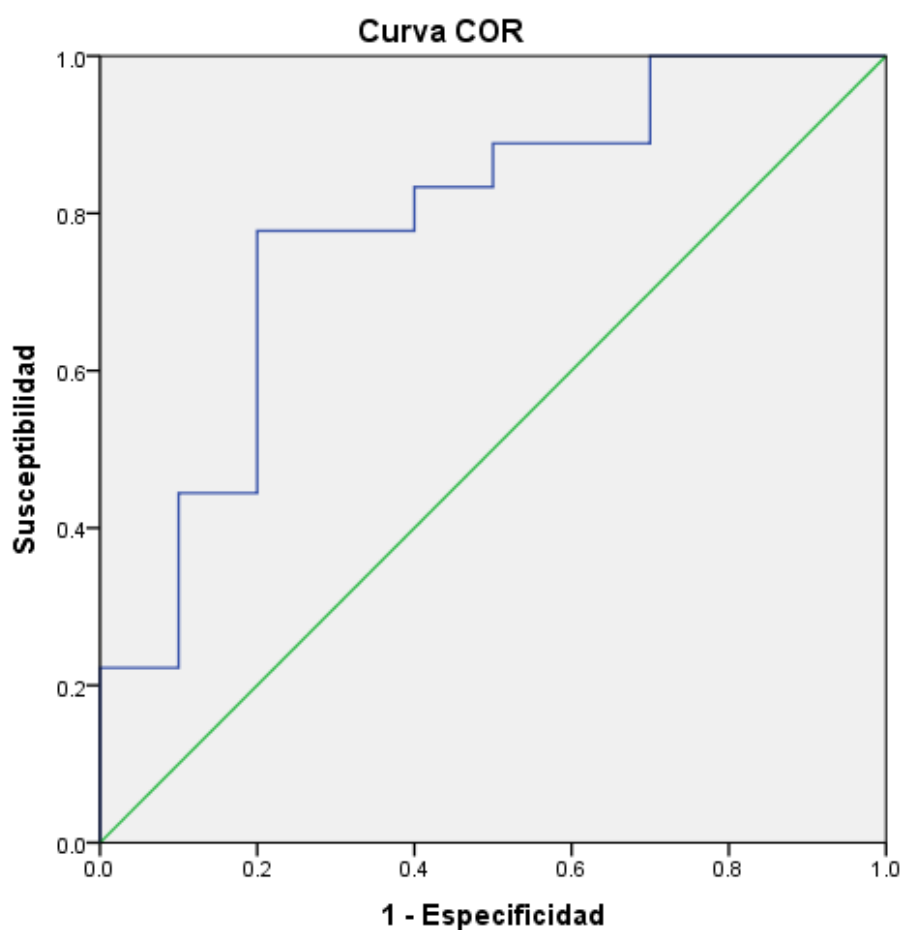
La Figura 10, que corresponde a pacientes con Malformaciones Linfáticas comparados con pacientes con Hemangiomas, nos da un área bajo la curva de 0.65, con una sensibilidad de 55% y especificidad de 70%, con un punto de corte de 4.69 ng/ml, por lo que no es una buena prueba para discriminar un paciente con hemangioma de un paciente con malformación linfática.



Curva COR para pacientes con Malformación Linfática vs Hemangioma	
Área bajo la curva	0.65
Sensibilidad	55%
Especificidad	70%
Punto de corte	4.82 ng/ml
Conclusión	No ayuda a discriminar entre hemangioma y paciente con malformación linfática.

Figura 10. Curva COR para prueba diagnóstica de Malformación Linfática vs Hemangioma.

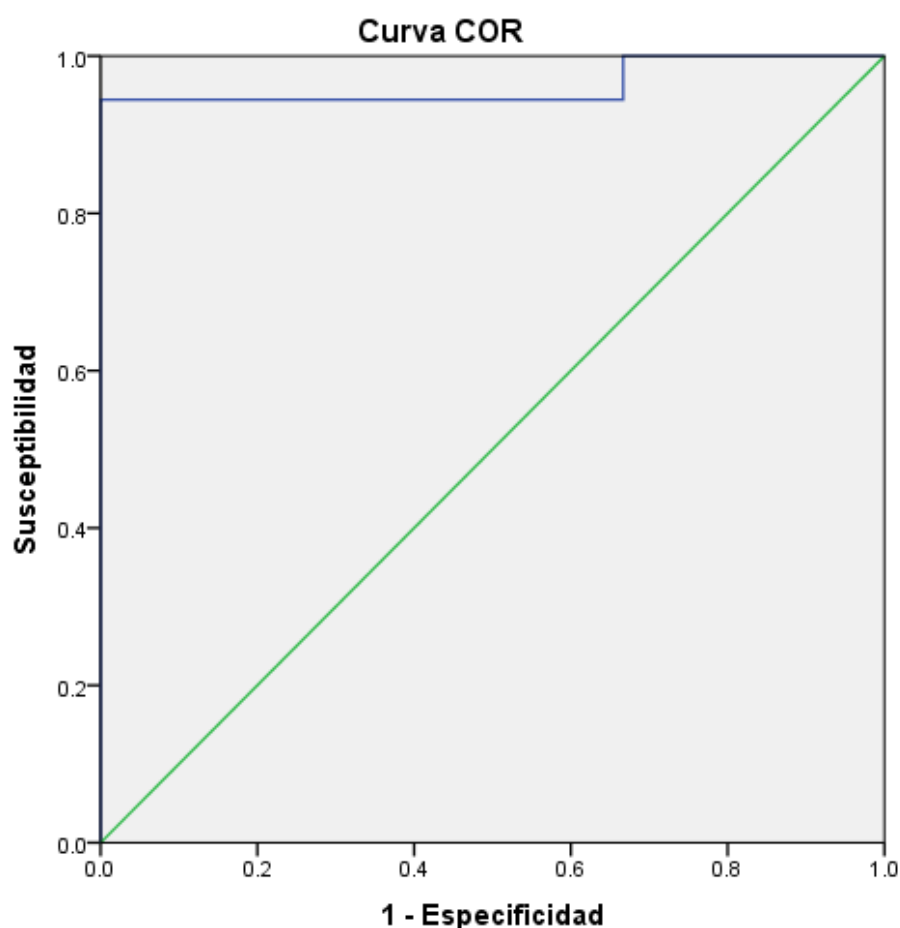
La Figura 11, que corresponde a pacientes con Malformaciones Venosa vs Hemangiomas, nos da un área bajo la curva de 0.71, con una sensibilidad de 61% y especificidad de 80%, con un punto de corte de 4.69 ng/ml, por lo que sí es una buena prueba para discriminar un paciente con hemangioma de un paciente con malformación venosa.



Curva COR para pacientes con Malformación Venosa vs Hemangioma	
Área bajo la curva	0.78
Sensibilidad	66%
Especificidad	80%
Punto de corte	4.69 ng/ml
Conclusión	Ayuda a discriminar entre hemangioma y paciente con malformación venosa.

Figura 11. Curva COR para prueba diagnóstica de Malformación Venosa vs Hemangioma.

La Figura 12, que corresponde a pacientes con Malformaciones Arteriovenosas vs Hemangiomas, nos da un área bajo la curva de 0.96, con una sensibilidad de 61% y especificidad de 100%, con un punto de corte de 4.82 ng/ml, por lo que es una buena prueba para discriminar un paciente con hemangioma de un paciente con malformación arteriovenosa.



Curva COR para pacientes con Malformación Arteriovenosa vs Hemangioma	
Área bajo la curva	0.96
Sensibilidad	55%
Especificidad	100%
Punto de corte	4.82 ng/ml
Conclusión	Ayuda a discriminar entre hemangioma y paciente con malformación arteriovenosa.

Figura 12. Curva COR para prueba diagnóstica de Malformación Arteriovenosa vs Hemangioma.

Del grupo español se analizaron 36 muestras de pacientes, se dividieron de la siguiente manera, 21 pacientes con patologías vasculares y 15 pacientes control (Figura 13). De éstos, 17 fueron del sexo femenino y 19 del masculino (Figura 14). De los 21 pacientes del grupo de enfermos 11 fueron del sexo femenino y 10 del masculino (Figura 15). Del grupo Control 9 fueron varones y 6 mujeres (Figura 16).

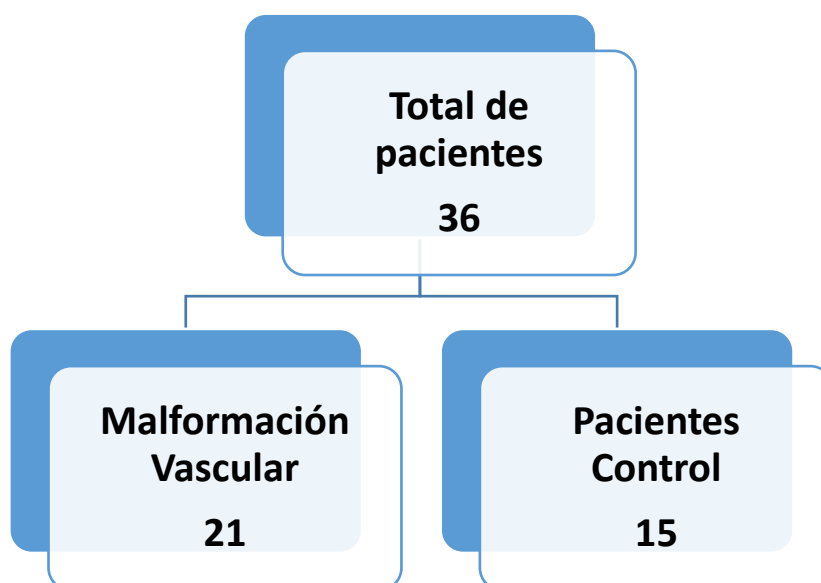


Figura 13. Distribución de pacientes españoles de la muestra.

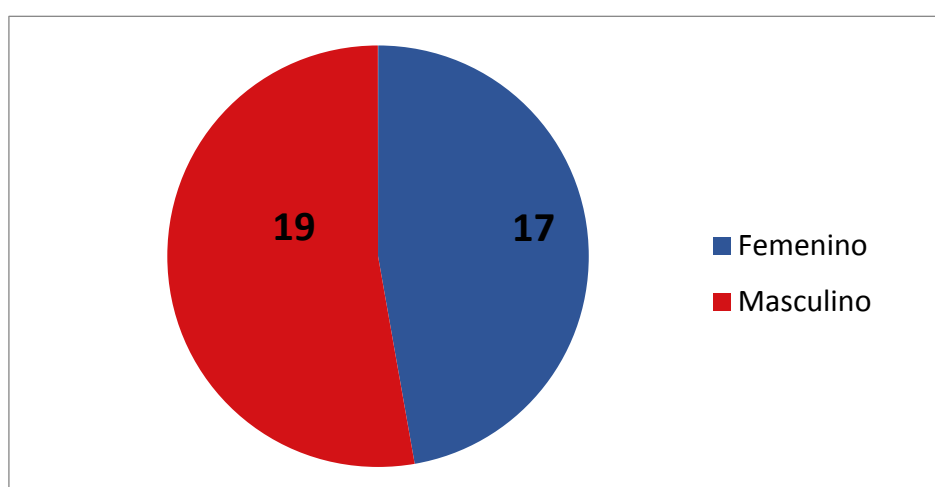


Figura 14. Distribución por género del total de pacientes españoles de la muestra.

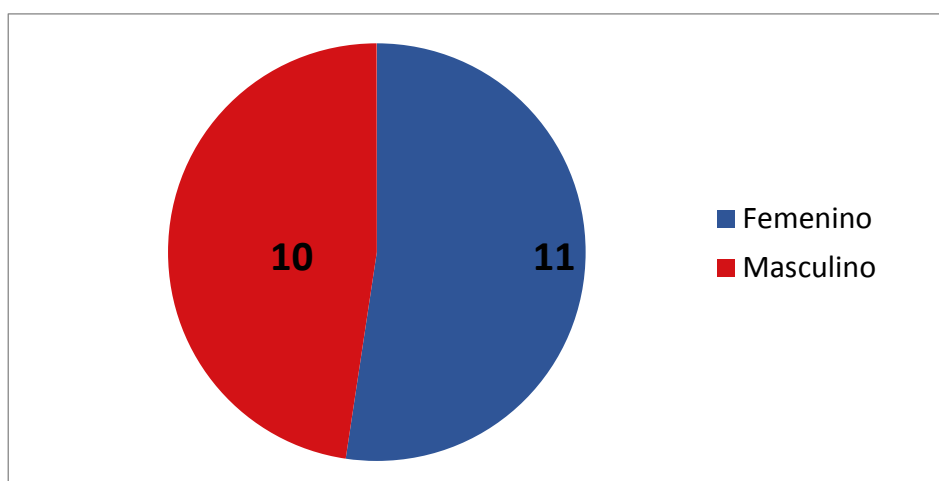


Figura 15. Distribución por género del grupo de pacientes españoles con malformación vascular.

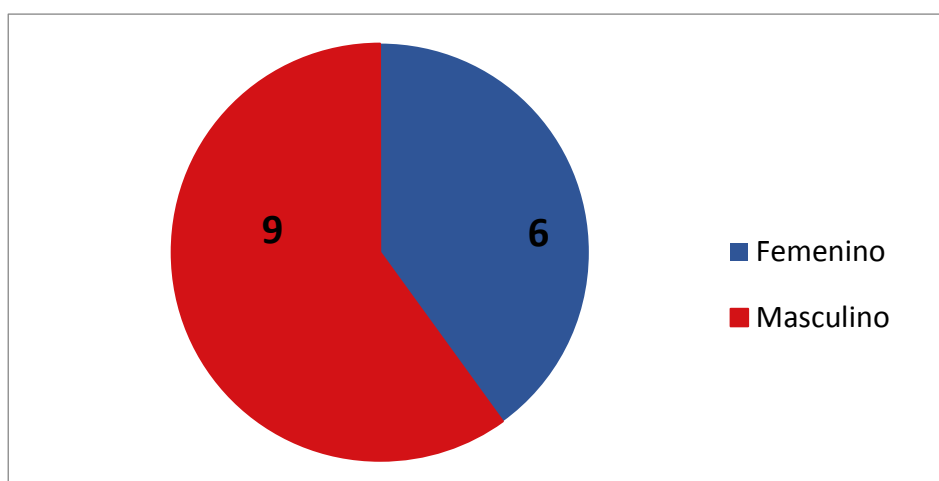


Figura 16. Distribución por género de los pacientes españoles Control.

Los pacientes españoles enfermos se agruparon según la patología vascular que presentaban, obteniendo la siguiente distribución: 7 pacientes con Malformaciones Venosas (MV), 3 pacientes con Malformaciones Arteriovenosas (MAV), 2 con Malformación Venosa Difusa (MVD), 5 con Malformación Linfática (ML), 3 con Hemangioma Infantil (HI), y 1 paciente con Macrocefalia-Malformación Capilar (MC-MC) (Figura 17). La media de edad en años fue de 10.75, (desviación estándar 9.21), con rangos de edad que iban de 3 meses a 30 años.

El grupo control quedó conformado de la siguiente manera, 1 paciente con anomalía vascular fibroadiposa (FAVA), 2 pacientes con comunicación interauricular (CIA), 2 pacientes con anomalía linfática generalizada (GLA), 1 paciente con doble arco aórtico (Doble AO), 1 paciente con linfedema, 2 pacientes con síndrome de Cloves (Cloves), 2 pacientes con Nevo Congénito Gigante (NCG), 2 pacientes con tetralogía de Fallot, 1 paciente con Síndrome Gorham-Stout (GSS) y 1 paciente con Síndrome de sturge Weber (SW). (Figura 18). La media de edad fue de 5.72 años (desviación estándar 7.32) en un rango que va de 10 meses a 11 años.

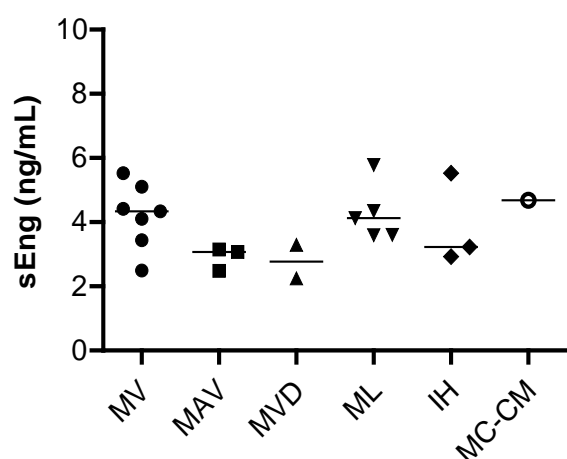


Figura 17. Distribución de las diferentes anomalías vasculares del grupo de pacientes españoles. MV: Malformación Venosa; MAV: Malformación Arterio-Venosa; MVD: Malformación Venosa Difusa; ML: Malformación Linfática; IH: Hemangioma Infantil; MC-CM: Macrocefalia-Malformación Capilar.

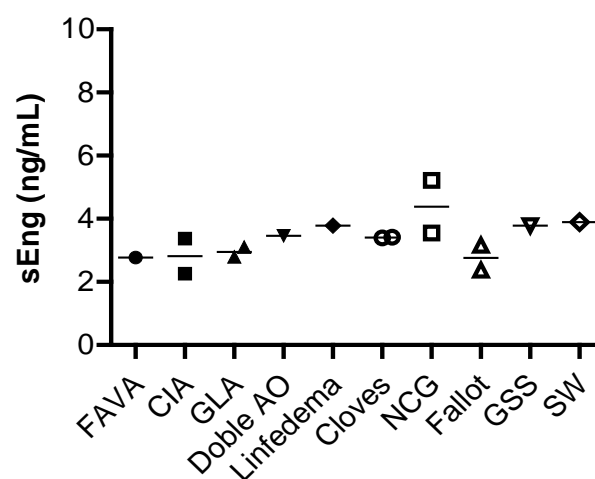


Figura 18. Distribución de los pacientes control. FAVA: Anomalía vascular fibroadiposa; CIA: Comunicación interauricular; GLA: Anomalía linfática generalizada; Doble AO: Doble arco aórtico; Cloves: Síndrome de Cloves; NCG: Nevo Congénito Gigante; Fallot: Tetralogía de Fallot; GSS: Síndrome Gorham-Stout; SW: Síndrome de sturge Weber.

Inicialmente hemos realizado una agrupación por “Cluster” de las distintas concentraciones encontradas para Endoglina soluble en las diversas patologías del grupo de pacientes españoles, dispuestas en orden ascendente (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados del análisis de Endoglina soluble por ELISA en muestras Españolas.

Diagnóstico	$\bar{X} \pm DE$ (ng/ml)
Sd. Cowden	1,78 \pm 0,11
Malformación venosa difusa	2,25 \pm 0,06
Malformación arterio-venosa	2,49 \pm 0,03
Malformación venosa	2,50 \pm 0,22
Anomalia vascular fibroadiposa	2,77 \pm 0,33
Anomalía linfática generalizada	2,79 \pm 0,05
Hemangioma Infantil	2,92 \pm 0,05
Malformación arterio-venosa	3,07 \pm 0,08
Anomalía linfática generalizada	3,10 \pm 0,45
Malformación arterio-venosa	3,15 \pm 0,59
Hemangioma Infantil	3,23 \pm 0,00
Malformación venosa difusa	3,29 \pm 0,29
Sd. Cloves	3,39 \pm 0,21
Sd. Cloves	3,41 \pm 0,54
Malformación venosa	3,44 \pm 0,12
Malformación linfática	3,59 \pm 0,03
Malformación linfática	3,60 \pm 0,15
Linfedema	3,78 \pm 0,11
Sd. Gorham-Stout	3,78 \pm 0,09
Sd. Sturge Weber	3,90 \pm 0,27
Malformación venosa	4,10 \pm 0,03
Malf. Linfática	4,12 \pm 0,17
Malformación venosa	4,34 \pm 0,08
Malformación linfática	4,35 \pm 0,03
Malformación venosa	4,41 \pm 0,31
Macrocefalia-malformación capilar	4,69 \pm 0,09
Malformación venosa	5,10 \pm 0,17
Hemangioma Infantil	5,52 \pm 0,02
Malformación venosa	5,52 \pm 0,03
Malformación linfática	5,78 \pm 0,25
Media y Desviación Estándar Total: 3.63 \pm 1.02	

Posteriormente hemos hecho un cluster de 2 grupos y otro de 3 grupos para ver posibles agrupaciones en función de las patologías. Análisis de cluster programa SPSS: en el grupo 1 se encuentra una media de 2.93 ± 0.52 y en el grupo 2 la media es 4.54 ± 0.76 . La media y desviación estándar total es 3.63 ± 1.02 (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis de Endoglina soluble por ELISA en dos grupos de pacientes Españoles.

Grupo 1 (N 17)		Grupo 2 (N 13)	
Diagnóstico	[ng/ml]	Diagnóstico	[ng/ml]
Sd. Cowden	1,78	Linfedema	3,78
Malformación venosa difusa	2,25	Sd. Gorham-Stout	3,78
Malformación arterio-venosa	2,49	Sd. Sturge Weber	3,90
Malformación venosa	2,50	Malformación venosa	4,10
Anomalia vascular fibroadiposa	2,77	Malf. Linfática	4,12
Anomalia linfática generalizada	2,79	Malformación venosa	4,34
Hemangioma Infantil	2,92	Malformación linfática	4,35
Malformación arterio-venosa	3,07	Malformación venosa	4,41
Anomalia linfática generalizada	3,10	Macrocefalia-malformación capilar	4,69
Malformación arterio-venosa	3,15	Malformación venosa	5,10
Hemangioma Infantil	3,23	Hemangioma Infantil	5,52
Malformación venosa difusa	3,29	Malformación venosa	5,52
Sd. Cloves	3,39	Malformación linfática	5,78
Sd. Cloves	3,41		
Malformación venosa	3,44		
Malf. Linfática	3,59		
Malformación linfática	3,60		
Media y Desviación Estándar	2.93 ± 0.52	Media y Desviación Estándar	4.54 ± 0.76
Media y Desviación Estándar Total : 3.63 ± 1.02			

Los dos clusters 1 y 2 presentan diferencias significativas, con $p < 0.0001$, los clusters quedan descritos por los centros que se indican sin que nos quede ningún caso sin clasificar (Figura 19).

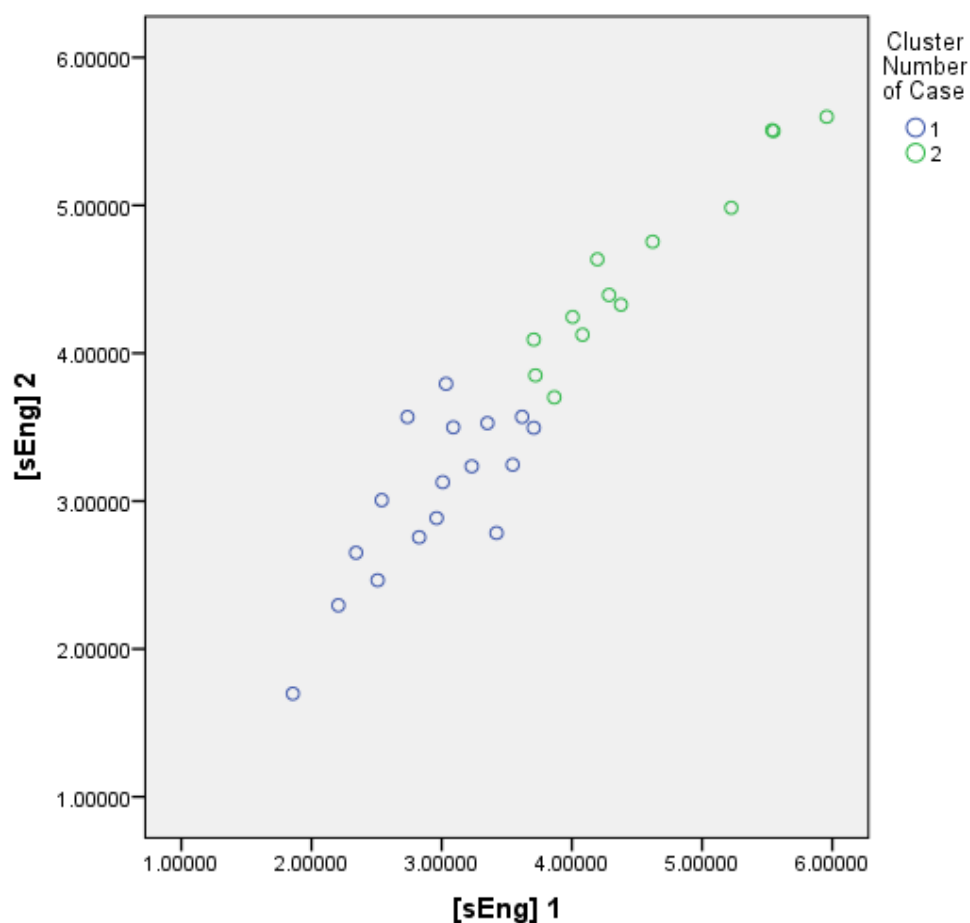


Figura 19. Clasificación en dos grupos de los pacientes españoles, distribución de los casos del Grupo 1 en azul, con valores más bajos, y del Grupo 2 en verde, con valores más altos.

En el análisis de 3 grupos (Tabla 10), se hace un análisis discriminante con los casos y su pertenencia a los clusters de manera que se pueda ver la probabilidad con la que podemos predecir la pertenencia de cada caso a los grupos (clusters) 1, 2 y 3.

Tabla 10. Análisis de Endoglina soluble por ELISA en tres grupos en las distintas patologías de los pacientes Españoles.

Grupo 1 (N 14)		Grupo 2 (N 11)		Grupo 3 (N 5)	
Diagnóstico	[ng/ml]	Diagnóstico	[ng/ml]	Diagnóstico	[ng/ml]
Linfedema	3,78	MV	2,50	MV	5,52
Sd. Gorham-Stout	2,25	Sd. Cowden	1,78	ML	5,78
ML	4,12	ALG	2,79	MV	5,10
MV	4,41	HI	3,23	MC-CM	4,69
ML	3,60	ALG	3,10	HI	5,52
MVD	3,29	MAV	3,15		
Sd. Sturge Weber	3,90	FAVA	2,77		
ML	4,35	HI	2,92		
Sd. Cloves	3,39	MV	3,07		
ML	3,59	MVD	2,25		
Sd. Cloves	3,41	MV	2,49		
MV	3,44				
MV	4,10				
MV	4,34				
Media y DE	3,75 ± 0.41	Media y DE	2,69 ± 0.46	Media y DE	5,37 ± 0.49
Media y Desviación Estándar Total: 3,63 ± 1,02					

MV: Malformación Venosa; MAV: Malformación Arterio-Venosa; MVD: Malformación Venosa Difusa; ML: Malformación Linfática; Anomalia linfática generalizada: ALG; Anomalia vascular fibroadiposa: FAVA; IH: Hemangioma Infantil; MC-CM: Macrocefalia-Malformación Capilar; S.: Síndrome.

El Grupo 1 presenta una media y desviación estándar de $3,75 \pm 0.41$, el Grupo 2 de $2,69 \pm 0.46$, y el Grupo 3 de $5,37 \pm 0.49$. La media y desviación estándar total es de $3,63 \pm 1,02$ (Figura 20).

Las patologías típicas del grupo “2” muestran los valores más bajos de Endoglina soluble, serían aquellas muy próximas al centroide, con alta probabilidad de pertenencia al Grupo 2, como Cowden, FAVA y MVD.

Las patologías típicas del Grupo “1”, o de valores intermedios en Endoglina soluble serían: patologías linfáticas (linfedema, GSS), Sturge-Weber y MVD.

Las patologías más típicas del Grupo “3”, o de valores más altos de Endoglina soluble serían las patologías vasculares y las linfáticas.

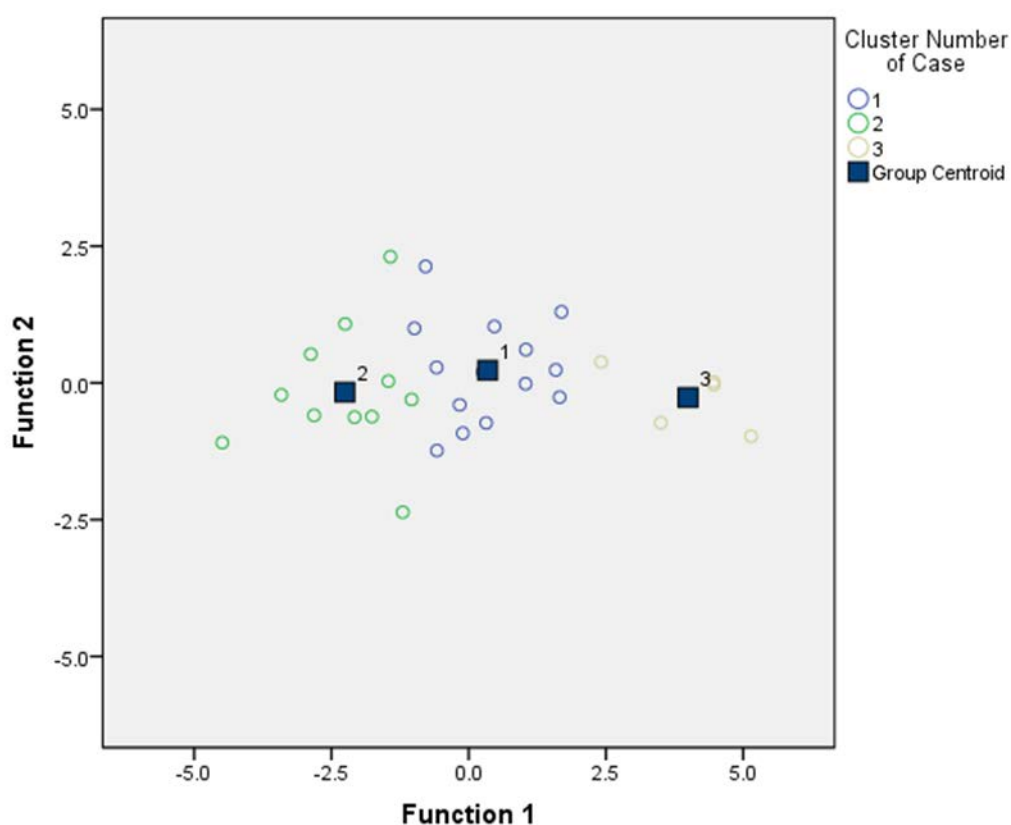


Figura 20. Clasificación de los pacientes españoles en cluster 3 grupos.

Podemos concluir en general que las patologías con niveles más elevados de Endoglina soluble son anomalías vasculares linfáticas y vasculares (Figura 21).

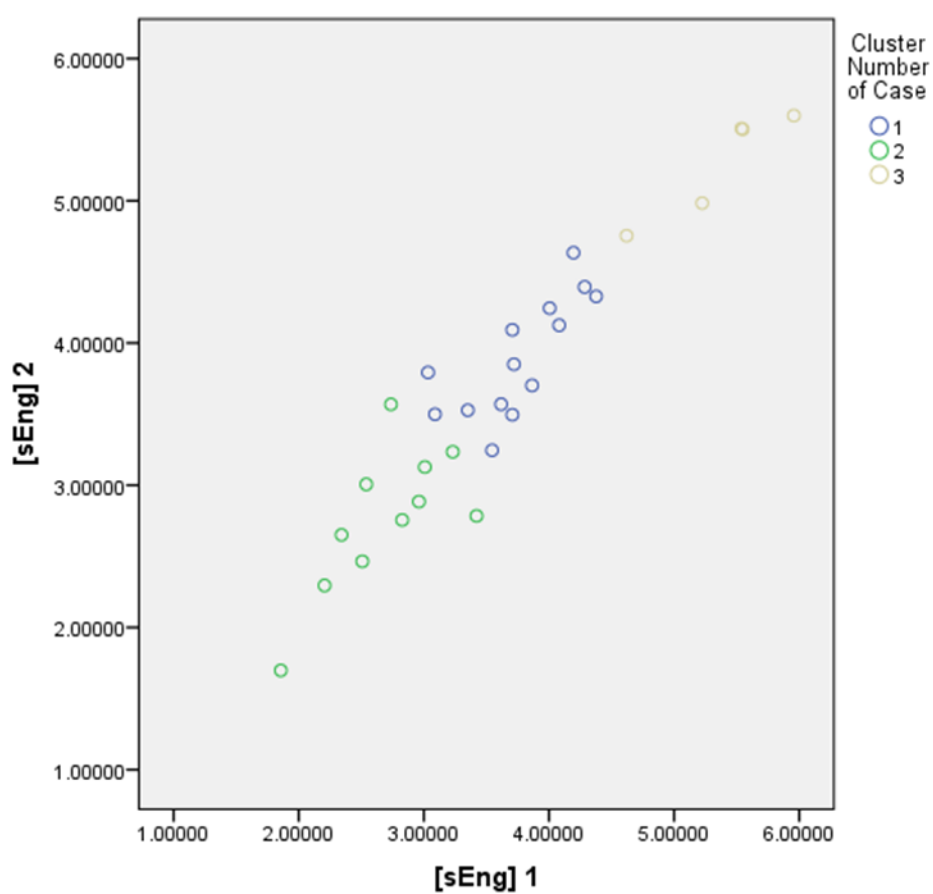


Figura 21. Estadística predictiva para la pertenencia a los 3 clusters.

5. DISCUSIÓN

A pesar de los avances en el diagnóstico clínico y radiológico de las anomalías vasculares congénitas se producen errores frecuentes en su identificación correcta, lo que conlleva tratamientos inadecuados.

Aproximadamente un 40% de los pacientes que llegan a un centro terciario presentan un diagnóstico incorrecto y 20% de ellos han recibido tratamientos inadecuados.

En este punto conviene aclarar que sigue extendida entre la comunidad médica la denominación de angioma a cualquier anomalía cutánea de aspecto vascular o de color rojizo, lo que quita cualquier fiabilidad al diagnóstico clínico. Igualmente sigue vigente entre la mayoría de patólogos la clasificación de Virchow modificada incluso en los libros de texto de referencia más recientes.

La historia del diagnóstico diferencial de las anomalías vasculares es reciente y estamos viviendo su expansión basada en el más profundo conocimiento de la angiogénesis. La investigación oncológica y la búsqueda de fármacos que, al inhibir la proliferación vascular tumoral, consigan frenar el crecimiento y expansión a distancia de los tumores malignos han supuesto un apoyo fundamental en este proceso.

La escasez de estudios sobre series que, siguiendo los criterios actuales, establezcan con acierto patrones diferenciadores de anomalías vasculares es muy marcada y por tanto difícil establecer criterios comparativos de eficacia diagnóstica.

Los primeros intentos han sido clínicos y para ellos hay que remontarse muchas décadas. La sucesión de artículos en los que se intentaba explicar el comportamiento de los angiomas partía de la base de considerar un origen común a todas las lesiones. Virchow al denominar de forma generalizada angiomas a todas las anomalías vasculares creó un estado de confusión que incluso persiste en los modernos tratados de anatomía patológica. Al realizar una búsqueda en la bibliografía internacional sobre el tema de los últimos cinco años, observamos que no existe criterio unificado alguno en la nomenclatura. Así por ejemplo hasta el 90% de los denominados “angiomas” que afectan al sistema nervioso central publicados en este periodo de tiempo corresponden a malformaciones vasculares.

Este error se repite sistemáticamente en la revisión bibliográfica de las anomalías vasculares óseas y viscerales sin ninguna consideración al origen congénito o adquirido de las mismas.

No hay ningún campo de la medicina, desde la oftalmología a la proctología, en el que no encontremos reiteradamente la denominación errónea de los tumores y malformaciones vasculares, por lo que las consideraciones diagnóstico-terapéuticas son difíciles de asumir.

Mención especial merece la entidad de escasa frecuencia como es la “angiomatosis”. Este término que refiere la aparición diseminada cutánea o visceral de hemangiomas proliferativos en el lactante, es utilizado persistentemente en la literatura médica actual para designar la existencia de anomalías vasculares múltiples, sea cual sea su tipo, y sobre todo en adultos donde por definición esta patología no existe. Hemos seleccionado al azar diez citas bibliográficas recientes con el término angiomatosis y todas correspondían a distintos tipos de malformaciones venosas incluyendo dos pacientes con síndrome Blue Rubber Bleb Nevus.

En su estudio, Hand y Frieden²⁹⁹ encuentran tal confusión nosológica en los actuales textos de genética médica que sólo el 20% de las denominaciones a los distintos tipos de anomalías vasculares era correcta.

No hay estudios que intenten distinguir entre tumores vasculares congénitos y de desarrollo postnatal antes de 1995. Todavía en la actualidad este campo no ha conseguido atraer a muchos patólogos interesados y hasta hace poco ha resultado imposible encontrar estudios sobre las diferencias histológicas entre angiomas congénitos rápidamente involutivos y no involutivos. Tampoco hemos conseguido encontrar referencias histológicas al distinto comportamiento evolutivo de los hemangiomas proliferativos.

En cuanto al uso de marcadores en el estudio de anomalías vasculares, éste se ha centrado básicamente en el intento de identificar las distintas fases de los hemangiomas durante la infancia, pero dada la dificultad de aplicación clínica de determinación en todos los pacientes de bFGF, CD31, factor de von Willebrand, colagenasa tipo IV y uroquinasa y su escaso rendimiento terapéutico, apenas se utilizan. No hay en la actualidad marcadores que seleccionen tumores vasculares diferentes de los hemangiomas, lo que obliga a la biopsia

como método diagnóstico inevitable. Aún así y una vez más, la falta de consenso entre patólogos, incluso dentro del mismo centro, hace muy difícil el estudio homogéneo de las piezas de resección.

Desde el punto de vista del diagnóstico diferencial radiológico los avances son un poco más significativos y progresivamente aparecen series que intentan establecer patrones de diferenciación, especialmente en angiorresonancia ya que es la prueba de diagnóstico vascular que ofrece mayor rendimiento con menor invasividad. La problemática, sin embargo, es que todos los estudios se concentran en los únicos pocos equipos que a nivel mundial trabajan de forma exclusiva en este campo por lo que resulta difícil extrapolar niveles de experiencia similares en otros centros y conseguir así eficacia diagnóstica generalizada.

Los hemangiomas son los tumores vasculares más frecuentes de la infancia. Se presentan en el 1-2% de pacientes pediátricos sanos. En la mayoría de los casos aparecen a la tercera semana de vida, en la primera fase llamada proliferativa, los hemangiomas presentan un crecimiento acelerado. Dicha fase tiene una duración aproximada de 1 año.³⁰⁰ La siguiente fase se caracteriza por la involución del tumor logrando una resolución completa del hemangioma a los 10 años de edad en el 90% de los pacientes. En algunos casos se pueden observar cambios pigmentarios residuales.

En la mayoría de los casos se presenta una sola lesión, principalmente en cabeza y cuello. Sin embargo, existen casos con presencia de múltiples hemangiomas.³⁰⁰

En la actualidad, podemos clasificar a los hemangiomas como superficiales, profundos, mixtos, focales, segmentarios e indeterminados, según su presentación clínica. Clasificar al hemangioma es importante debido a que nos guía hacia la mejor opción terapéutica y nos permite estar alerta ante cualquier cambio en el tumor durante el seguimiento.³

El diagnóstico de los hemangiomas es clínico, sin embargo ante duda diagnóstica está indicado tomar una biopsia de la lesión para excluir otros tumores vasculares.³ El principal diagnóstico diferencial es con las malformaciones vasculares: arteriovenosas, capilares, venosas y linfáticas. A pesar de que cada una de las malformaciones vasculares tiene una

presentación característica en relación al vaso sanguíneo afectado, pueden presentar características clínicas similares al hemangioma. Por ejemplo, en el caso de las malformaciones arteriovenosas se presentan clínicamente similares a un hemangioma profundo, y la malformación capilar con mancha en vino de oporto es similar al hemangioma superficial. La importancia de establecer con precisión el tipo de afección vascular radica en la necesidad de definir el manejo médico. Es decir, en las malformaciones vasculares debemos realizar estudios de imagen para definir la extensión de la enfermedad así como descartar la presencia de algún síndrome; por otro lado, debemos ofrecer tratamiento tópico o vía oral a los casos de hemangioma si es indicado.³⁰¹

Como se mencionó anteriormente, la biopsia de piel nos permite realizar el diagnóstico diferencial a través de la inmunohistoquímica con el marcador GLUT-1, siendo positivo en los hemangiomas y negativo en las malformaciones vasculares. El GLUT-1 es una proteína transportadora de glucosa en los eritrocitos. En el año 2000, North *et al.*¹³ realizaron un estudio retrospectivo donde analizaron la inmunorreactividad del GLUT-1 en 143 hemangiomas, malformaciones vasculares (33 venosas, 17 arteriovenosas, 11 linfáticas y 5 manchas en vino de oporto), 20 granulomas piógenos, 7 con tejido de granulación, 1 hemangioendotelioma kaposiforme, 4 hemangioendoteliomas epitelioides y 12 angiosarcomas.¹³ Los resultados que encontraron mostraron una inmunorreactividad del GLUT-1 en el 97% de los Hemangiomas (139 de 143 casos) y ningún resultado positivo en las 66 malformaciones vasculares. En el resto de las enfermedades sólo se encontró inmunorreactividad en 3 casos de los 12 de angiosarcomas, sin embargo fue de tipo focal con una positividad menor al 10% de las células, a diferencia de la intensa inmunorreactividad observada en los hemangiomas. Por lo que en base a la alta expresión de GLUT-1 en las paredes endoteliales de los hemangiomas, a diferencia del resto de tumores y malformaciones vasculares, se reconoció como un marcador inmunohistoquímico para el diagnóstico en los casos donde la histopatología con hematoxilina y eosina no permita establecerlo.

Durante los siguientes años se realizaron estudios para corroborar los resultados de North *et al.*¹³ demostrando la inmunorreactividad del GLUT-1 en distintos tumores vasculares. En 2004, Lyons *et al.*³⁰² demostraron la ausencia de positividad de GLUT-1 en 33

casos de hemangioendotelioma kaposiforme. Un año más tarde, León-Villapalos *et al.*³⁰³ estudiaron 50 casos compuestos por 19 hemangiomas, 29 malformaciones vasculares y 2 hemangiomas congénitos.³⁰³ En sus resultados reportaron una sensibilidad del 95% y especificidad del 100% de GLUT-1 como prueba diagnóstica en hemangiomas y observaron que GLUT-1 no tenía ninguna reacción en los hemangiomas congénitos. Esta misma observación ya había sido realizada por Enjolras *et al.*,¹⁰⁸ sin embargo aún se desconoce la causa.³⁰³ Posteriormente, siguieron más estudios retrospectivos y prospectivos que aportaron una mayor aceptación de GLUT-1 como prueba diagnóstica específica para hemangiomas.¹² Aparecieron estudios donde fue incorporada la biopsia de piel con inmunohistoquímica en algoritmos diagnósticos y fue incluida en una adaptación de la clasificación para tumores vasculares de la International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA).³⁰⁴

Tomando en consideración el poder diagnóstico de la histopatología, la biopsia de piel se lleva a cabo ante cualquier duda diagnóstica. Sin embargo, es importante considerar que debido a la epidemiología de la enfermedad, la mayoría de los pacientes se encuentran en la infancia o son recién nacidos generando dificultades para poder llevar a cabo la biopsia de la lesión. La falta de cooperación del paciente pediátrico durante el procedimiento, o el estrés generado en la familia por temor, son problemas frecuentes a los que nos enfrentamos en la consulta de los pacientes con enfermedades de este tipo. Realizar biopsias bajo sedación facilita el procedimiento, debido a que podemos realizar una biopsia de mejor tamaño con tiempo suficiente para realizar hemostasia en caso necesario y tomando en consideración el origen de las lesiones; sin embargo, lo anterior eleva el coste de la biopsia.

Debido a la alta prevalencia de las enfermedades vasculares pediátricas y a la importancia en la identificación diagnóstica, propusimos realizar el análisis de Endogлина con la finalidad de determinar su comportamiento en los pacientes con hemangiomas y en aquellos con malformación vascular.

La Endogлина es una glicoproteína de 180kDa, compuesta por 658 aminoácidos. Fue identificada por primera vez en 1985, por Quackenbush y Letarte,³⁰⁵ a través del anticuerpo monoclonal 44G4 dirigido a células linfoblásticas Pre-B HOON.³⁰⁵ En 1990, Gougos y

Letarte¹⁹⁸ aislaron el DNA de Endoglin y establecieron que se trataba de una proteína de membrana integral tipo 1 que se expresa en células endoteliales. Su estructura está compuesta por una porción extracelular, una porción transmembrana y una porción intracelular.¹⁹⁸ Se identifican dos formas químicas de Endoglin con diferencia en la porción intracelular, la cual radica en la cantidad de aminoácidos: L-Endoglin y S-Endoglin. De esta manera se encuentra como un marcador celular también llamado CD105, además de una porción soluble (sCD105) resultado de una ruptura de la porción extracelular por una metaloproteínasa (MMP-14).¹⁹⁴ Otros sitios donde se expresa es en células madre hematopoyéticas, células del sincitiotrofoblasto, fibroblastos y células de músculo liso.

La Endoglin tiene una función como correceptor del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), los cuales corresponden a una familia multifuncional de proteínas que incluye tres isoformas TGF- β I, TGF- β II y TGF- β III.¹⁹⁴ Goumans *et al.*,³⁰⁶ en el año 2009, demostraron que modificaciones en los FCT- β , como delección genética, mutación en los receptores o alteraciones en las vías de señalización tienen efecto en el desarrollo vascular de ratones, los cuales fallecieron a consecuencia de los defectos en la organogénesis.³⁰⁶

Los FCT- β actúan mediante dos tipos de receptores transmembrana con actividad de cinasa de serina/treonina, el receptor FCT- β tipo I y receptor FCT- β tipo II.³⁰⁷ En células endoteliales el FCT- β activa el receptor FCT- β tipo I con la posibilidad de activar una de dos vías de señalización con efectos opuestos, la vía ALK5 y ALK1. En el caso de activación de la primera ocurre inhibición de la proliferación y migración celular, a diferencia de la ALK1 que genera el efecto contrario.³⁰⁷ La Endoglin desempeña un papel importante en la sintonización de ambas vías. En el caso de ausencia de Endoglin en las células endoteliales aumenta la vía de señalización ALK5 manteniendo las células en estado quiescente, a diferencia de la proliferación celular y la angiogénesis ocasionada por la vía de ALK1 como resultado de la mayor expresión de Endoglin.³⁰⁸

Se ha identificado que la Endoglin está involucrada en otras vías de señalización independientes al TGF- β , entre ellas la vía del óxido nítrico sintetasa de las células endoteliales y modulando la actividad de la ciclooxigenasa-2.³⁰⁹ Además de que interactúa

con otros receptores como la activina A y proteínas morfogenéticas óseas BMP-9 y BMP-10, las últimas identificadas recientemente como activadores de la vía ALK1 en células endoteliales.

Mutaciones genéticas en el gen de la Endogлина en el cromosoma 9q33-34 ocasionan el desarrollo de la Enfermedad de Hemorragia Hereditaria Telangiectásica tipo I. Esta enfermedad corresponde a una displasia vascular caracterizada por la telangiectasias mucocutáneas y la presencia de múltiples malformaciones arteriovenosas grandes en cerebro, pulmón, hígado y tracto gastrointestinal que comprometen la vida del paciente. En relación con la angiogénesis, se ha encontrado correlación entre los niveles de Endogлина y marcadores de proliferación celular ki-67 y ciclin-A. Li *et al.*,¹⁹³ en el año 2000, demostraron inhibición de la angiogénesis *in vitro* al suprimir los niveles de Endogлина en células endoteliales.¹⁹³ Además se observó *in vitro* e *in vivo* activación de la vía ALK1 y Endogлина por hipoxia.²⁰⁸

Diversos estudios han demostrado el incremento en la expresión de Endogлина en alteraciones de la vasculatura, como inflamación, embriogénesis y en tumores sólidos.³¹⁰ Su expresión aumenta durante la activación de los monocitos a macrófagos. Se ha observado un aumento de Endogлина a la par del incremento en la microvasculatura en neoplasias sólidas, como cáncer cérvico-uterino, de mama y próstata.³¹¹ Los anticuerpos anti-endogлина se han encontrado principalmente en la periferia del tumor, donde se presenta el mayor número de angiogénesis. Un estudio observó una correlación entre el incremento de la densidad de la microvasculatura intratumoral y el pronóstico de la enfermedad.³¹² Sin embargo, existe una amplia discusión respecto a estos resultados argumentando una falta de estandarización de las técnicas utilizadas en la metodología. A pesar de ello, otro estudio demostró que los anticuerpos anti-Endogлина tienen una correlación con la densidad de la microvasculatura tumoral y, de este manera, con el pronóstico de la neoplasia. Concluyendo que un aumento de los anticuerpos anti-Endogлина se asocian con un peor pronóstico en el cáncer de próstata, mama, espinocelular de cavidad oral, de pulmón y hepatocelular.

En relación a lo anterior, se han utilizado los anticuerpos anti-Endogлина en estudios de imagen para detección de metástasis tumorales. Un estudio demostró la detección de

metástasis tempranas mediante los anticuerpos anti-Endogлина en un carcinoma renal previo a su aparición en las imágenes de Resonancia Magnética.³¹³ Desde el punto de vista terapéutico se pretende el uso de anticuerpos anti-Endogлина con la finalidad de terapia antineoplásica debido a su efecto anti-angiogénico. En 2001, Takahashi et al.³¹⁴ demostraron supresión completa de la vasculatura del tumor a través de anticuerpos monoclonales anti-Endogлина con células cancerígenas de mama y células leucémicas en un modelo experimental quimérico con células endoteliales humanas y de ratón.³¹⁴

Takahashi *et al.*,³¹⁵ también en 2001, publicaron otro estudio en el que demostraban niveles elevados de Endogлина soluble en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal, recto y mama comparado con pacientes con cáncer sin metástasis.³¹⁵ La media de Endogлина soluble del grupo de 59 pacientes con cáncer metastásico fue de 63.8 ± 72.5 ng/ml vs 34 ± 26.8 ng/ml de 42 pacientes con cáncer sin metástasis ($p=0.012$). Posteriormente, compararon los niveles de Endogлина soluble en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y los pacientes con cáncer de mama metastásico, cada uno de ellos contra un grupo control de 31 individuos sanos, encontrando una diferencia significativa entre los niveles séricos de Endogлина soluble entre los grupos ($p=0.04$ y $p<0.05$, respectivamente). En el mismo estudio analizaron los niveles de Endogлина soluble posterior a la quimioterapia y obtuvieron como resultados una disminución significativa de éstos en los pacientes tratados. Tomando en consideración sus resultados, concluyeron que la Endogлина soluble puede ser utilizada como monitorización de metástasis tempranas, para seguimiento de los pacientes, para detección de recaída del tumor y como monitorización de efectividad de la quimioterapia.

Estudios recientes han medido los niveles séricos de Endogлина soluble en pacientes con mieloma múltiple (MM) y concluyen que representa un marcador angiogénico significativo al encontrar un aumento en los niveles, incrementos acorde a los estadios de la enfermedad, así como una disminución posterior al tratamiento. Además se demostró que la Endogлина tiene correlación con el incremento de la microvasculatura de la médula ósea y con otros marcadores de angiogénesis como CD31.³¹⁶ Alexandrakis *et al.*³¹⁷ demostraron que la Endogлина medida por inmunohistoquímica de la microvasculatura de médula ósea de los pacientes con MM tiene correlación positiva con el marcador CD31.³¹⁷ Sugiriendo que la

Endoglina proporciona valores más fidedignos de la angiogénesis que el CD31 al encontrarse únicamente en las células endoteliales de los vasos sanguíneos con neoangiogénesis activa. Otro hallazgo importante en su estudio fue la correlación positiva entre la Endoglina de las células endoteliales de la microvasculatura de la médula ósea medida por inmunohistoquímica y la Endoglina soluble ($p < 0.001$), indicando que el aumento en la angiogénesis puede ser medido de ambas formas. Tanto la Endoglina soluble como la celular disminuyeron significativamente después del tratamiento con bortezomib ($p < 0.001$).

Chen *et al.*³¹⁸ demostraron un aumento de la Endoglina soluble en malformaciones arteriovenosas (MAV) espontáneas de cerebro.³¹⁸ Mediante la técnica de ELISA, compararon los niveles de Endoglina soluble de 33 pacientes con MAV y 14 controles, encontrando niveles superiores en los pacientes enfermos (4.0 ± 3.6 ng/ml) vs los controles (0.9 ± 0.5 ng/ml) ($p < 0.05$). Al realizar la misma comparación con la técnica de Western Blot los resultados que obtuvieron fueron 0.98 ± 0.7 en las MAV, vs 0.4 ± 0.24 de los controles ($p < 0.05$), corroborando los resultados previos. Un dato importante reportado fue el nivel normal de Endoglina soluble plasmática por ELISA en los pacientes ($n=29$, 2.69 ± 0.82 ng/ml) y el grupo control ($n=7$, 3.28 ± 0.9 ng/ml), con ambos valores dentro del rango normal. Los autores sugieren que los incrementos en Endoglina soluble tisular en la MAV intervienen en su patogénesis.

Con base en el conocimiento actual de la Endoglina como marcador de angiogénesis, con capacidad de generar neovascularización, aunado a la correlación existente entre la Endoglina soluble y la Endoglina tisular, hipotetizamos que la Endoglina soluble puede ser un marcador diagnóstico para las malformaciones y tumores vasculares.

A pesar de las múltiples investigaciones actuales en relación al rol del CD105 en la neovascularización tumoral, no existen antecedentes acerca de su participación en hemangiomas ni en malformaciones vasculares en pacientes pediátricos. Por lo que decidimos analizar el comportamiento de la Endoglina soluble en pacientes con Hemangiomas y Malformaciones Vasculares frente a un Grupo Control de individuos sanos.

Nuestros resultados muestran un incremento de la Endoglina soluble en los pacientes con hemangioma, superior a los encontrados en los pacientes con Malformación Vasculares

en general, pacientes Control, Malformaciones Venosas y Malformaciones Arteriovenosas. Al hacer las comparaciones entre cada uno de ellos, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.004$) al comparar los Hemangiomas con las Malformaciones Vasculares en general. Este resultado es el más relevante ya que nos arroja una sensibilidad del 77% y una especificidad de casi el 80%, con un punto de corte de 4.38 ng/ml, lo que hace de la determinación sérica de Endoglina una buena opción para discriminar un Hemangioma de una Malformación Vascular.

Al hacer el análisis de Hemangiomas frente a pacientes Control, se encontró una $p=0.055$, sin embargo al realizar la curva ROC nos da una sensibilidad y una especificidad de 61 y 63 % respectivamente, con un punto de corte de 4.38 ng/ml, lo que no lo hace una prueba de mucha utilidad. Con respecto a las malformaciones venosas, éstas también muestran una p significativa de 0.017 al compararlas con hemangiomas, pero al realizar la curva ROC nos da una sensibilidad y una especificidad de 61 y 80%, respectivamente, con un punto de corte de 4.69 ng/ml por lo que nos puede ser de utilidad para diferenciar una de la otra.

Por último, al comparar el grupo de Hemangiomas con las Malformaciones Arteriovenosas (4.95 ± 1.21 vs 3.86 ± 1.091 , respectivamente) se obtiene una $p<0.05$, y el análisis de la curva ROC presenta una sensibilidad de 61% pero una especificidad del 100%, con un punto de corte de 4.82 ng/ml. Una limitante de este grupo es el número de pacientes incluidos, sólo 3. Esto contrasta con los resultados publicados por Chen *et al.*³¹⁸, en los que no encuentran incremento de la Endoglina soluble plasmática en las MAV. Es importante mencionar que la Endoglina soluble de las MAV no sólo se encuentra expresada en las células endoteliales sino también en las células de la adventicia, por lo que esto pudiera explicar la diferencia encontrada entre la Endoglina soluble tisular y la plasmática del estudio de Chen *et al.*³¹⁸

Con los resultados obtenidos en la curva ROC podemos proponer a la Endoglina como una herramienta diagnóstica. Y sugerimos considerar como primera posibilidad diagnóstica un hemangioma ante un paciente en el contexto clínico adecuado si obtenemos un valor ≥ 4.47 ng/ml.

Con respecto al análisis de los resultados de pacientes españoles, en términos generales observamos una menor concentración de sEng en el suero de niños comparada con la población adulta (3.96 ± 0.92 ng/ml).

Al hacer la comparación de las medias en ambas poblaciones, encontramos una media de sEng de 3.35 ng/ml y una media de edad de 5.7 años en la población española. En la población de controles mexicanos encontramos una media de sEng de 5.15 y una media de edad de 1.7 años. Encontrando niveles más altos en los pacientes mexicanos que también eran menores, habría que tomar una muestra mas grande para poder concluir que los niveles de Endoglina son más elevados cuanto más pequeños son los pacientes.

La medición de Endoglina soluble ante la sospecha diagnóstica tiene la ventaja de ser una prueba realizada mediante la técnica de ELISA, la cual es ampliamente conocida y sencilla de realizar, sin representar un alto coste para el laboratorio médico ni para el paciente, comparado con el coste mayor de la biopsia de piel e inmunohistoquímica. Además, teniendo en cuenta la forma de obtención de la muestra, ofrece la ventaja de ser llevada a cabo a través de un procedimiento tan simple como la recolección de una muestra sanguínea. En base a los resultados de nuestro estudio proponemos realizar un procedimiento muy simple como estrategia diagnóstica ante casos de pacientes pediátricos donde la biopsia de piel represente un problema, ya que la recolección de muestra sanguínea es un procedimiento menos invasivo y sin necesidad de seguimiento estrecho para prevenir dehiscencia de la herida, ulceración o infección. Sin embargo, nuestro estudio cuenta con la limitante de una muestra pequeña y la falta de medición tisular de Endoglina soluble en las malformaciones vasculares y tumores para poder correlacionar con los niveles plasmáticos. Por lo que se requiere una nueva investigación para dilucidar si el incremento de Endoglina se comporta igual ante un mayor número de pacientes, realizar inmunohistoquímica para medir CD105 tisular y analizar si la Endoglina soluble tiene correlación con el marcador GLUT1 el cuál es el estándar de oro como marcador diagnóstico de hemangiomas.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA. El diagnóstico correcto de las anomalías vasculares congénitas es difícil de llevar a cabo por la heterogeneidad de su naturaleza, la falta de marcadores específicos y la carencia de equipos multidisciplinarios especializados.

SEGUNDA. Gran parte de las malformaciones vasculares, especialmente las capilares, venosas y arteriovenosas, son diagnosticadas clínica e histológicamente de forma errónea como angiomas, lo que da lugar a pautas diagnósticas y terapéuticas inefectivas.

TERCERA. La clasificación de Virchow de 1863 debe ser desechada definitivamente por no ajustarse al comportamiento clínico y biológico de las anomalías vasculares y provocar una confusión en la nomenclatura que dificulta considerablemente su estudio y tratamiento. La clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Anomalías Vasculares (ISSVA) de 2014 es la base del conocimiento de estos trastornos.

CUARTA. La Endogлина es una proteína transmembrana localizada en las células endoteliales que actúa como correceptor del FCT- β , es un marcador de neovascularización y tiene utilidad en el diagnóstico de las anomalías vasculares congénitas.

QUINTA. Nuestro estudio mostró que la Endogлина soluble tiene una sensibilidad del 77% y especificidad del 79% para el diagnóstico de un Hemangioma.

SEXTA. El punto de corte de la Endogлина soluble que se estableció en nuestro estudio fue de 4.38 ng/ml. Un valor igual o mayor nos orienta hacia el diagnóstico de un Hemangioma en comparación con una Malformación Vascular.

SÉPTIMA. Los niveles de Endogлина plasmática fueron más altos en la población control mexicana con respecto a la población española, encontrando que cuanto más temprana es la edad más elevados son los niveles.

OCTAVA. La medición de Endogлина soluble representa un estudio de menor complejidad, que requiere un menor tiempo para realizar el procedimiento y obtener el resultado que la biopsia de piel. Además, no necesita ningún tipo de anestesia y se evitan los posibles riesgos

de cualquier herida quirúrgica en un área tan vascularizada. Finalmente, su coste es más reducido que la biopsia bajo sedación.

NOVENA. La combinación de la valoración clínica experimentada de las lesiones con el uso de marcadores como la Endogлина ofrece un grado satisfactorio de certeza diagnóstica que permite afrontar con garantías un tratamiento óptimo y la instauración de un protocolo diagnóstico-terapéutico efectivo.

DÉCIMA. La colaboración multidisciplinar en el estudio de los pacientes con anomalías vasculares mejora considerablemente el seguimiento clínico y los resultados terapéuticos.

7. RESUMEN

RESUMEN

Introducción. Las anomalías vasculares son desórdenes del endotelio que afectan a capilares, vénulas, arterias ó vasos linfáticos. La prevalencia estimada, a nivel mundial, es de aproximadamente 4,5% y afecta comúnmente a cabeza y cuello de la población pediátrica.

La ISSVA (*International Society for the Study of vascular Anomalies*) clasifica las lesiones vasculares en dos tipos principales: tumores vasculares, que muestran hiperplasia endotelial, y malformaciones vasculares, que representan un defecto localizado en la morfogénesis vascular. La evolución clínica y los protocolos habituales de diagnóstico por imagen o histológico de las anomalías vasculares no son suficientes para una identificación correcta de las mismas. Esto conlleva una dificultad en el manejo de estos enfermos.

El **objetivo** de éste estudio es determinar el papel del marcador molecular Endoglina, en la identificación de anomalías vasculares de la infancia.

Material y método. Se analizaron en total 71 pacientes, de los cuales 31 fueron masculinos y 40 femeninos. De éstos, 33 eran de nacionalidad mexicana y 38 españoles. Se dividieron en tres grupos, el Grupo 1 correspondió a pacientes con diagnóstico de hemangiomas, en el Grupo 2 se incluyeron pacientes con malformaciones vasculares: Malformaciones Venosas (MV), Malformaciones Linfáticas (ML) y Malformaciones Arteriovenosas (MAV). En el Grupo 3 se incluyeron pacientes sanos, que se utilizaron como control.

Las muestras de sangre periférica de pacientes pediátricos de diferente etiología, hemangiomas y otras malformaciones, se analizaron utilizando la siguiente metodología: Se cuantificaron los niveles de Endoglina soluble en plasma procedente de sangre periférica, utilizando KITS de ELISA específico para Endoglina soluble humana (Sistema Quantikin de R&D).

Resultados. En el grupo 1, formado por 18 pacientes con diagnóstico de Hemangioma, la media de edad (meses) fue de 16.56. El grupo 2, formado por 23 pacientes de nacionalidad española con Malformaciones Vasculares, estaba constituido por 11 hombres y 12 mujeres y la media de edad en meses fue de 89. Este Grupo se subdividió, a su vez, en

tres Subgrupos: 1) incluye 10 pacientes con malformación venosa (MV), 2) 10 pacientes con malformación linfática (ML) y 3) con 3 pacientes con malformación arteriovenosa (MAV). En el grupo control, conformado por 30 pacientes -15 mexicanos y 15 españoles-, la media de edad (meses) fue de 34.17 (29.36).

Lo relevante del análisis de la Endoglina que se realizó con la prueba estadística *t Student* para muestras independientes, fue que al comparar las medias de la Endoglina de los pacientes con Hemangioma con las del grupo de pacientes con Malformación vascular; la media de Endoglina del último grupo fue de 3.86 (1.09), con una diferencia de 1.06 de la media del grupo 1, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.004$).

Conclusión. Gran parte de las malformaciones vasculares, especialmente las capilares, venosas y arteriovenosas, son diagnosticadas clínica e histológicamente de forma errónea como angiomas, lo que da lugar a pautas diagnósticas y terapéuticas inefectivas.

Nuestro estudio mostró que la Endoglina soluble tiene una sensibilidad del 77% y especificidad del 79% para el diagnóstico de un Hemangioma

El punto de corte de la Endoglina soluble que se estableció en nuestro estudio fue de 4.38 ng/ml. Un valor igual o mayor nos orienta hacia el diagnóstico de un Hemangioma en comparación con una Malformación Vascular

La combinación de la valoración clínica experimentada de las lesiones con el uso de marcadores como la Endoglina ofrece un grado satisfactorio de certeza diagnóstica que permite afrontar con garantías un tratamiento óptimo y la instauración de un protocolo diagnóstico-terapéutico efectivo.

8. SUMMARY

SUMMARY

Introduction. Vascular anomalies are disorders affecting capillaries, venules, arteries or lymphatic vessels. The estimated worldwide prevalence is about 4.5% and it commonly affects the head and neck of the pediatric population.

The ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) classifies vascular lesions into two main types: vascular tumors, which show endothelial hyperplasia, and vascular malformations. They are representing a defect in vascular morphogenesis located. The clinical course and the usual diagnostic protocols imaging or histological diagnosis of vascular anomalies are not sufficient for correct identification of them; this leads to a difficulty in the management of these patients.

The **objective** of this study is to determine the role of molecular marker, Endoglin, in identifying childhood vascular anomalies.

Material and methods. In total, 71 patients were analyzed, 31 of them were males and the other 40 females. Out of them, 33 were Mexicans and 38 Spanish. They were divided into three groups: Group 1 corresponded to patients diagnosed with hemangiomas, Group 2 included patients with vascular malformations, such as: Venous Malformations (MV), Lymphatic Malformations (ML), Arteriovenous Malformations (AVM), and Group 3 included healthy patients, which were used as a control.

The peripheral blood samples of pediatric patients with different etiology, hemangiomas and other malformations were analyzed using the following methodology: soluble Endoglin levels were measured in plasma from peripheral blood using specific ELISA kits human soluble endoglin (Quantikin R & D System).

Results. In Group 1, with 18 patients diagnosed with Hemangioma, the mean age (months) was 16.56. Group 2, formed by 23 Spanish patients with Vascular Malformations, consisted in 11 male and 12 female, and the average age was 89 months. This Group 2 was in turn divided into three Subgroups: 1) Venous Malformations (MV) group with 10 patients, 2) Lymphatic Malformation group (ML) with 10 patients, and 3) Arteriovenous

Malformations (AVM) group with 3 patients. Finally, the Control Group was formed by 30 patients, 15 Mexican and 15 Spaniards; the mean age (months) was 34.17 (29.36).

It's important to remark that Endoglin analysis was done with the statistical test for independent samples *t Student* and when comparing the averages of Endoglin in patients with Hemangioma with the group of patients with Vascular Malformation; Endoglin average of the last group was 3.86 (1.091), a difference of 1.06 of group average 1 which means a statistically significant difference ($p=0.004$).

Conclusion. Much of vascular malformations, especially the capillary, venous and arteriovenous, are clinically and histologically wrongly diagnosed as angiomas, which results in ineffective diagnostic and therapeutic regimens.

Our study showed that soluble Endoglin has a sensitivity of 77% and specificity of 79% for the diagnosis of a Hemangioma.

The cutoff of soluble Endoglin established in our study was 4.38 ng/ml. An equivalent (or greater) value leads us to the diagnosis of a Hemangioma unlike Vascular Malformation.

The combination of the experienced clinical assessment of lesions using markers such as Endoglin, offers a satisfactory level of diagnostic certainty that allows facing an optimal treatment with assurance and the establishment of an effective diagnostic and therapeutic protocol.

9. REFERENCIAS

- 1) **Mulliken JB, Glowacki J.** Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endotelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-22.
- 2) **Bowers R, Graham E, Tomlinson K.** The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol* 1960; 82:667.
- 3) **Chang MW.** Updated classification of hemangiomas and other vascular anomalies. *Lymphat Res Biol* 2003;1:259-65.
- 4) **Richter GT, Friedman AB.** Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management. *Int J Pediatr* 2012;2012:645678.
- 5) **Kilcline C, Frieden IJ.** Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008;25:168-73.
- 6) **Hoornweg MJ, Smeulders MJC, Ubbink DT, van der Horst CM.** The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:156-62.
- 7) **Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF.** A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr* 2012;161: 240-5.
- 8) **Moroz B.** Long-term follow-up of hemangiomas in children. In: Williams HB, ed. Symposium on Vascular Malformation and Melanotic Lesions. 1983. pp:162-71.
- 9) **Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al.** Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150:291-4.
- 10) **Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K.** Infantile hemangiomas: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1245-53.
- 11) **Drolet B, Swanson EA, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group.** Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008;153:712-5.
- 12) **López-Gutiérrez JC, Tovar JA, Patrón M.** The impact of Glut-1 marker application on the diagnosis and treatment of congenital vascular anomalies. *Cir Pediatr* 2005; 18:113-20.
- 13) **North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr.** GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000;31:11-22.
- 14) **Lee PW, Frieden IJ, Streicher JL, McCalmont T, Haggstrom AN.** Characteristics of noninvoluting congenital hemangioma: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:899-903.
- 15) **Schafer F, Tapia M, Pinto C.** Rapidly involuting congenital haemangioma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:422.
- 16) **Nasseri E, Piram M, McCuaig CC, Kokta V, Dubois J, Powell J.** Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:75-9.
- 17) **Rangwala S, Wysong A, Tollefson MM, Khuu P, Benjamin LT, Bruckner AL.** Rapidly involuting congenital hemangioma associated with profound, transient thrombocytopenia. *Pediatr Dermatol* 2014;31:402-4.
- 18) **Keating LJ, Soares GM, Muratore CS.** Rapidly involuting congenital hemangioma. *Med Health R I* 2012;95:149-152.

- 19) **Abate MV, Davanzo R, Bibalo C, Zennaro F, Berti I.** RICH (rapidly involuting congenital hemangioma): not only a definition of wealth. *J Pediatr* 2012;161:365.
- 20) **Schaffer JV, Fangman W, Bossenbroek NM, Meehan SA, Kamino H.** Tufted angioma. *Dermatol Online J* 2008;14:20.
- 21) **Herron MD, Coffin CM, Vanderhooft SL.** Tufted angiomas: variability of the clinical morphology. *Pediatr Dermatol* 2002;19:394-401.
- 22) **Kazlouskaya V, Lytvynenko B, Blochin E.** Tufted hemangioma: clinical case and literature review. *Dermatol Pract Concept* 2014;4:33-5.
- 23) **Osio A, Fraitag S, Hadj-Rabia S, Bodemer C, de Prost Y, Hamel-Teillac D.** Clinical spectrum of tufted angiomas in childhood: a report of 13 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 2010;146 :758-63.
- 24) **Sadeghpour M, Antaya RJ, Lazova R, Ko CJ.** Dilated lymphatic vessels in tufted angioma: a potential source of diagnostic confusion. *Am J Dermatopathol* 2012;34:400-3.
- 25) **Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW.** Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:321-8.
- 26) **Arai E, Kuramochi A, Tsuchida T, Tsuneyoshi M, Kage M, Fukunaga M, et al.** Usefulness of D2-40 immunohistochemistry for differentiation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *J Cutan Pathol* 2006;33:492-7.
- 27) **Rodriguez V, Lee A, Witman PM, Anderson PA.** Kasabach-Merritt phenomenon: case series and retrospective review of the mayo clinic experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:522-6.
- 28) **Drolet BA, Trenor CC 3rd, Brandão LR, Chiu YE, Chun RH, Dasgupta R, et al.** Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr* 2013; 163:285-91.
- 29) **Wang Z, Li K, Dong K, Xiao X, Zheng S.** Successful treatment of Kasabach-Merritt phenomenon arising from Kaposiform hemangioendothelioma by sirolimus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:72-3.
- 30) **Fernandez-pineda I, Lopez-Gutierrez JC, Ramirez G, Marquez C.** Vincristine-ticlopidine-aspirin: an effective therapy in children with Kasabach-Merritt phenomenon associated with vascular tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:641-5.
- 31) **Fernandez-Pineda I, Lopez-Gutierrez JC, Chocarro G, Bernabeu-Wittel J, Ramirez-Villar GL.** Long-term outcome of vincristine-aspirin-ticlopidine (VAT) therapy for vascular tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1478-81.
- 32) **Requena L, Kutzner H.** Hemangioendothelioma. *Semin Diagn Pathol* 2013;30:29-44.
- 33) **Low IC, Yang RY, Symmans PJ.** Microscopic Kaposiform hemangioendothelioma with extensive lymphangiomatosis: an extraordinary example of an unusual entity. *Int J Surg Pathol* 2013;21:297-302.
- 34) **Zhu Y, Qiu G, Zhao H, Liang J, Shi X.** Kaposiform hemangioendothelioma with adolescent thoracic scoliosis: a case report and review of literature. *Eur Spine J* 2011;20 (Suppl 2):S309-13.
- 35) **Asnaashari M, Mehdipour M, MoradiAbbasabadi F, Azari-Marhabi S.** Expedited removal of pyogenic granuloma by diode laser in a pediatric patient. *J Lasers Med Sci* 2015;6:40-4.

- 36) Lee MK, Ku SH, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. Unusual case of pyogenic granuloma-like Kaposi's sarcoma on the sole. *J Dermatol* 2015;42:425-6.
- 37) Ibrahim A, Asuku ME. Nodular swelling on the lower lip; pyogenic granuloma. *Eplasty* 2014;14:ic45.
- 38) Dahiya R, Kathuria A. Extralingival pyogenic granuloma histologically mimicking capillary hemangioma. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18:641-3.
- 39) Malik M, Murphy R. A pyogenic granuloma treated with topical timolol. *Br J Dermatol* 2014;171:1537-8.
- 40) Chisci E, de Donato G, Setacci F, Perulli A, Galzerano G, Setacci C. A rare vascular tumour with distinctive clinical findings. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008;49:241-3.
- 41) García de Hombre AM, Paz Cordovés A. Glomic tumour and its diagnostic interest. A clinical case. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2007;34:541-8.
- 42) Semaan MT, Megerian CA. Current assessment and management of glomus tumors. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:420-6.
- 43) Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983;18:894-900.
- 44) Mulliken JB. Vascular malformations of the head and neck. In: Vascular birthmarks: Hemangiomas and Vascular Malformations. Mulliken JB, Young AE (eds). Philadelphia: WB Saunders, 1988.
- 45) Waner M SJ. A classification of congenital vascular lesions. In: Hemangiomas and Vascular Malformations of the Head and Neck. Waner MSJ (ed.). Chapter 1. New York: Wiley-Liss, 1999. pp:1-12.
- 46) Del Pozo J, Gómez-Tellado M, López-Gutiérrez JC. Vascular malformations in childhood. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:661-78.
- 47) Redondo P. Malformaciones vasculares (I). Concepto, clasificación, fisiopatogenia y manifestaciones clínicas. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:141-58.
- 48) Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg* 2014;23:158-61.
- 49) Lee BB, Antignani PL, Baraldini V, Baumgartner I, Berlien P, Blei F, et al. ISVI-IUA consensus document - diagnostic guidelines on vascular anomalies: vascular malformations and hemangiomas. *Int Angiol* 2015;34:333-74.
- 50) Cohen MM Jr. Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas, and vascular malformations. *Am J Med Genet* 2002;108:265-74.
- 51) Oster J, Nielsen A. Nuchal naevi and interscapular telangiectases. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:416-23.
- 52) Boccardi D, Menni S, Ferraroni M, Stival G, Bernardo L, La Vecchia C, Decarli A. Birthmarks and transient skin lesions in newborns and their relationship to maternal factors: a preliminary report from northern Italy. *Dermatology* 2007;215:53-8.
- 53) Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, Gracia R, Segovia M, González-Meneses A, et al. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:3101-6.
- 54) Orten SS, Waner M, Flock S, Roberson PK, Kincannon J. Port-wine stains. An assessment of 5 years of treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1174-9.

- 55) **Ferahbas A, Utas S, Akcakus M, Gunes T, Mistik S.** Prevalence of cutaneous findings in hospitalized neonates: a prospective observational study. *Pediatr Dermatol* 2009;26:139-42.
- 56) **Sanchez-Carpintero I, Mihm MC, Mizeracki A, Waner M, North PE.** Epithelial and mesenchymal hamartomatous changes in a mature port-wine stain: morphologic evidence for a multiple germ layer field defect. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:608-12.
- 57) **Rivas S, López-Gutiérrez JC, Díaz M, Andrés AM, Ros Z.** Malformaciones venosas. Diagnóstico y tratamiento durante la infancia. *Cir Pediatr* 2006;19:77-80.
- 58) **Puig F, Aref H, Chigot V, Bonin B, Brunelle F.** Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatr Radiol* 2003;33:99-103.
- 59) **Levine C.** Primary disorders of the lymphatic vessels – a unified concept. *J Pediatr Surg* 1989;24:233-40.
- 60) **Gross RE.** Cystic hygroma. In: *The Surgery of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 1953. pp:1960-70.
- 61) **Ward GE, Hendrick JW, Chambers RG.** Cystic hygroma of the neck. *West J Surg Obstet Gynecol* 1950;58:41-7.
- 62) **Broomhead IW.** Cystic hygroma of the neck. *Br J Plast Surg* 1964; 17:225-44.
- 63) **Sabin FR.** The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as a whole. *Am J Anat* 1909;9:43-91.
- 64) **Belov S.** Classification of congenital vascular defects. *Int Angiol* 1990;9:141-6.
- 65) **Kennedy TL.** Cystic hygroma-lymphangioma: a rare and still unclear entity. *Laryngoscope* 1989;99(Suppl 49):1-10.
- 66) **Smith RJ.** Lymphatic malformations. *Lymphat Res Biol* 2004;2:25-31.
- 67) **Salazard B, Londner J, Casanova D, Bardot J, Magalon G.** Les malformations lymphatiques: aspects cliniques et evolution. *Ann Chir Plast Esthet* 2006;51:412-22.
- 68) **Radhakrishnan K, Rockson SG.** The clinical spectrum of lymphatic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1131:155-84.
- 69) **Davies D, Rogers M.** Morphology of lymphatic malformations: a pictorial review. *Australas J Dermatol* 2000; 41:1-7.
- 70) **Trán-Ngoc-Ninh, Trán-Xuân-Ninh.** Cystic hygroma in children. A report of 126 cases. *J Pediatr Surg* 1974;9:191-5.
- 71) **Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Di Lorenzo M, Blanchard H.** Complications of lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1992; 27:220-4.
- 72) **Chen WL, Zhang B, Wang JG, Ye HS, Zhang DM, Huang ZQ.** Surgical excision of cervicofacial giant macrocystic lymphatic malformations in infants and children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:833-7.
- 73) **Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB.** Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:643-54.
- 74) **Flye MW, Jordan BP, Schwartz MZ.** Management of congenital arteriovenous malformations. *Surgery* 1983;94:740-7.
- 75) **Sako Y, Varco RL.** Arteriovenous fistula: results of management of congenital and acquired forms, blood flow measurements, and observation on proximal arterial degeneration. *Surgery* 1970;67:40-61.

- 76) **Natali J, Jue-Denis P, Kieffer E, Benhamou M, Tricot JF, Merland JJ, Riche MC.** Arteriovenous fistulae of the internal iliac vessels. *J. Cardiovasc Surg (Torino)* 1984;25:165-72.
- 77) **Larralde M, Gonzalez V, Marietti R, Nussebaum D, Peirano M, Schroh R.** Pseudo-Kaposi sarcoma with arteriovenous malformation. *Pediatr Dermatol* 2001;18:325-7.
- 78) **Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Stanson AW, Clay RP, Gloviczki P.** Klippel-Trénaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998;73:28-36.
- 79) **Servelle M.** Klippel and Trénaunay's syndrome. 768 operated cases. *Ann Surg* 1985;201:365-73.
- 80) **Bastarrika G, Redondo P, Sierra A, Cano D, Martinez-Cuesta A, Lopez-Gutiérrez JC, Cabrera J.** New techniques for the evaluation and therapeutic planning of patients with Klippel-Trénaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:242-9.
- 81) **Dogan R, Dogan OF, Oç M, Akata D, Gümüş B, Balkanci F.** A rare vascular malformation, Klippel-Trenaunay syndrome. Report of a case with deep vein agenesis and review of the literature. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003;44:95-100.
- 82) **Berry SA, Peterson C, Mize W, Bloom K, Zachary C, Blasco P, Hunter D.** Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med Genet* 1998;79:319-26.
- 83) **Gloviczki P, Stanson A, Stickler GB, Johnson CM, Toomey BJ, Meland NB, et al.** Klippel-Trenaunay syndrome: the risks and benefits of vascular interventions. *Surgery* 1991;110:469-79.
- 84) **Samuel M, Spitz L.** Klippel-Trenaunay syndrome: Clinical features, complications and management in children. *Br J Surg* 1995;82:757-61.
- 85) **Baskerville PA, Ackroyd JS, Browse NL.** The etiology of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Surg* 1985;202:624-7.
- 86) **Alves C, Acosta AX, Toralles MB.** Proteus syndrome: Clinical diagnosis of a series of cases. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:1053-6.
- 87) **Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann H, Schirg E.** The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr* 1983;140:5-12.
- 88) **Hotamisligil G.** Proteus syndrome and hamartoses with overgrowth. *Dysmorphol Clin Genet* 1990;4:87-102.
- 89) **Moreno Giménez JC, Valverde Blana F, Medina Vaquerizo I, Marchal Molina T.** Síndrome de Maffucci. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93:321-24.
- 90) **Kaplan RP, Wang JT, Amron DM, Kaplan L.** Maffucci's syndrome: two case reports with a literature review. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:849-9.
- 91) **Berger TM, Caduff JH.** Hemodynamic observations in a newborn with Parkes-Weber syndrome. *J Pediatr* 1999;134:513.
- 92) **Ziyeh S, Spreer J, Rossler J, Strecker R, Hochmuth A, Schumacher M, Klisch J.** Parkes Weber or Klippel-Trenaunay syndrome? Non-invasive diagnosis with MR projection angiography. *Eur Radiol* 2004;14:2025-9.
- 93) **McCafferty I.** Management of low-flow vascular malformations: clinical presentation, classification, patient selection, imaging and treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:1082-104.

- 94) **Farnoosh S, Don D, Koempel J, Panossian A, Anselmo D, Stanley P.** Efficacy of doxycycline and sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy in pediatric head and neck lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:883-7.
- 95) **Balakrishnan K, Bauman N, Chun RH, Darrow DH, Grimmer JF, Perkins JA, et al.** Standardized outcome and reporting measures in pediatric head and neck lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:948-53.
- 96) **Somoza Argibay I, Diaz González M, Martínez Martínez L, Ros Mar Z, López-Gutiérrez JC.** Heterogenicity of Gorham-Stout syndrome: association with lymphatic and venous malformations. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:599-603.
- 97) **Alvarez OA, Kjellin I, Zuppan CW.** Thoracic lymphangiomatosis in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:136-41.
- 98) **Timke C, Krause MF, Oppermann HC, Leuschner I, Claviez A.** Interferon alpha 2b treatment in an eleven-year-old boy with disseminated lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:108-11.
- 99) **Boyd JB, Mulliken JB, Kaban LB, Upton J 3rd, Murray JE.** Skeletal changes associated with vascular malformations. *Plast Reconstr Surg* 1984;74:789-97.
- 100) **Hein KD, Mulliken JB, Kozakewich HPW, Upton J, Burrows PE.** Venous malformations of skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:1625-35.
- 101) **Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E, Laurian C, Herbreteau D.** Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:219-25.
- 102) **Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, Taute BM, Rich NM.** Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg* 2000;31:462-71.
- 103) **Tian XL, Kadaba R, You SA, Liu M, Timur AA, Yang L, et al.** Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 2004;427:640-5.
- 104) **Timur AA, Sadgephour A, Graf M, Schwartz S, Libby ED, Driscoll DJ, Wang Q.** Identification and molecular characterization of a de novo supernumerary ring chromosome 18 in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Hum Genet* 2004;68:353-61.
- 105) **Maari C, Frieden IJ.** Klippel-Trenaunay syndrome: the importance of “geographic stains” in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:391-8.
- 106) **Bauza A, Redondo P.** Síndrome de Klippel-Trenaunay. *Piel* 2005;20:373-82.
- 107) **Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A, Perdu J, Wassef M, Drouet L.** Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. *Arch Dermatol* 2008;144:861-7.
- 108) **Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, et al.** Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas. *J Pediatr* 1997;130(4):631-40.
- 109) **Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, Houdart E, Drouet L.** Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol* 2002;24:243-51.
- 110) **Domp Martin A, Acher A, Thibon P, Tourbach S, Hermans C, Deneys V, et al.** Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol* 2008;144:873-7.

- 111) **Domp martin A, Ballieux F, Thibon P, Lequerrec A, Hermans C, Clapuyt P, et al.** Elevated D-dimer level in the differential diagnosis of venous malformations. *Arch Dermatol* 2009;145:1239-44.
- 112) **Baskerville PA, Ackroyd JS, Lea Thomas M, Browse NL.** The Klippel-Trenaunay syndrome: clinical, radiological and haemodynamic features and management. *Br J Surg* 1985;72:232-6.
- 113) **Oduber CE, Gerdes VE, van der Horst CM, Bresser P.** Vascular malformations as underlying cause of chronic thromboembolism and pulmonary hypertension. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:684-9.
- 114) **Muluk SC, Ginns LC, Semigran MJ, Kaufman JA, Gertler JP.** Klippel-Trénaunay syndrome with multiple pulmonary emboli-an unusual cause of progressive pulmonary dysfunction. *J Vasc Surg* 1995;21:686-90.
- 115) **Walder B, Kapelanski DP, Auger WR, Fedullo PF.** Successful pulmonary emboli and pulmonary thromboendarterectomy in a patient with Kipple-Treunaunay syndrome. *Chest* 2000;117:1520-2.
- 116) **Burbelko M, Kalinowski M, Wagner HJ.** Rare cause of chronic recurrent pulmonary emboli and pulmonary artery hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:811-4.
- 117) **Ulrich S, Fischler M, Walder B, Pfammatter T, Speich R.** Klipper-Trenaunay syndrome with small vessel pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2005;60:971-3.
- 118) **Gianlupi A, Harper RW, Dwyre DM, Marelich GP.** Recurrent pulmonary embolism associated with Kipple- Trenaunay –Weber syndrome. *Chest* 1999;115:1199-201.
- 119) **Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp martin A, Watanabe S, et al.** Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet* 2003; 73(6):1240-9.
- 120) **Ornstein E, Blesser WB, Young WL, Pile-Spellman J.** A computer simulation of the haemodynamic effects of intracranial arteriovenous malformation occlusion. *Neurol Res* 1994;16:345-52.
- 121) **Hashimoto T, Wu Y, Lawton MT, Yang GY, Barbaro NM, Young WL.** Coexpression of angiogenic factors in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2005;56:1058-65.
- 122) **Redondo P, Martinez-Cuesta A, Quetglas EG, Idoate M.** Active angiogenesis in an extensive arteriovenous vascular malformation: a possible therapeutic target? *Arch Dermatol* 2007;143:1043-5.
- 123) **Hashimoto T, Lam T, Boudreau NJ, Bollen AW, Lawton MT, Young WL.** Abnormal balance in the angiopoietin-tie2 system in human brain arteriovenous malformations. *Circ Res* 2001;89:111-3.
- 124) **Cahill AM, Nijs EL.** Pediatric vascular malformations: pathophysiology, diagnosis, and the role of interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:691-704.
- 125) **Bhushan M, Young HS, Brenchley PE, Griffiths CE.** Recent advances in cutaneous angiogenesis. *Br J Dermatol* 2002;147:418-25.
- 126) **van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P.** Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:426-37.
- 127) **Kalebic T, Garbisa S, Glaser B, Liotta L.** Basement membrane collagen: degradation by migrating endothelial cells. *Science* 1983;221:281-3.

- 128) **Cornelius LA, Nehring LC, Roby JD, Parks WC, Welgus HG.** Human dermal microvascular endothelial cells produce matrix metalloproteinases in response to angiogenic factors and migration. *J Invest Dermatol* 1995;105:170-6.
- 129) **Hiraoka N, Allen E, Apel IJ, Gyetko MR, Weiss SJ.** Matrix metalloproteinases regulate neovascularization by acting as pericellular fibrinolysins. *Cell* 1998;95:365-77.
- 130) **Brooks PC, Clark R, Cheresch DA.** Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science* 1994;264:569-71.
- 131) **Marler JJ, Fishman SJ, Kilroy SM, Fang J, Upton J, Mulliken JB, et al.** Increased expression of urinary matrix metalloproteinases parallels the extent and activity of vascular anomalies. *Pediatrics* 2005;116:38-45.
- 132) **Vikkula M, Boon LM, CarrawayKL 3rd, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, et al.** Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 1996;87:1181-90.
- 133) **Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M, Watkins H, Seidman J, Olsen BR, Warman ML.** Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 1994;3:1583-7.
- 134) **Labauge P, Enjolras O, Bonerandi JJ, Laberge S, Dandurand M, Joujoux JM, Tournier-Lasserre E.** An association between autosomal dominant cerebral cavernomas and a distinctive hyperkeratotic cutaneous vascular malformation in 4 families. *Ann Neurol* 1999;45:250-4.
- 135) **Risau W.** Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-4.
- 136) **Carmeliet P.** Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000;6:389-95.
- 137) **McGill TJ, Mulliken JB.** Vascular anomalies of the head and neck. In: Otolaryngology-head and neck surgery. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1993.
- 138) **Fitzpatrick EL, Cote DN.** Hemangiomas of the head and neck. *J La State Med Soc* 1995;147:291-5.
- 139) **Vishvanath A, Itinteang T, Tan ST, Day DJ.** Infantile haemangioma expresses tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TRAIL receptors, osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor κ B ligand (RANKL). *Histopathology* 2011;59:397-406.
- 140) **Ritter MR, Reinisch J, Friedlander SF, Friedlander M.** Myeloid cells in infantile hemangioma. *Am J Pathol* 2006;168:621-8.
- 141) **Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST.** Biology of infantile hemangioma. *Front Surg* 2014;1:38.
- 142) **Itinteang T, Tan ST, Brasch H, Day DJ.** Haemogenic endothelium in infantile haemangioma. *J Clin Pathol* 2010;63:982-6.
- 143) **Itinteang T, Tan ST, Brasch H, Day DJ.** Primitive mesodermal cells with a neural crest stem cell phenotype predominate proliferating infantile haemangioma. *J Clin Pathol* 2010;63:771-6.
- 144) **Spock CL, Tom LK, Canadas K, Sue GR, Sawh-Martinez R, Maier CL, et al.** Infantile hemangiomas exhibit neural crest and pericyte markers. *Ann Plast Surg* 2015;74:230-6.
- 145) **Scalise R, Bolton J, Gibbs NF.** Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH): a brief case report. *Dermatol Online J* 2014;20. pii: 13030/qt1vv2b4mg.
- 146) **Delorme B, Chateauvieux S, Charbord P.** The concept of mesenchymal stem cells. *Regen Med* 2006;1:497-509.

- 147) **Bianco P, Robey PG, Simmons PJ.** Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts and assays. *Cell Stem Cell* 2008;2:313-9.
- 148) **Prockop DJ.** Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997;276:71-4.
- 149) **Slukvin II, Vodyanik M.** Endothelial origin of mesenchymal stem cells. *Cell Cycle* 2011;10:1370-3.
- 150) **Kennedy M, D'Souza SL, Lynch-Kattman M, Schwantz S, Keller G.** Development of the hemangioblast defines the onset of hematopoiesis in human ES cell differentiation cultures. *Blood* 2007;109:2679-87.
- 151) **Flamme I, Risau W.** Induction of vasculogenesis and hematopoiesis in vitro. *Development* 1992;116:435-9.
- 152) **Risau W, Flamme I.** Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:73-91.
- 153) **Boon LM, Brouillard P, Irrthum A, Karttunen L, Warman ML, Rudolph R, et al.** A gene of inherited cutaneous venous anomalies ("glomangiomas") localizes to chromosome 1p21-22. *Am J Hum Genet* 1999;65:125-33.
- 154) **Kapur N, Lambiase P, Rakhit R, Pearce J, Orchard G, Calonje E, Dowd PM.** Local and systemic expression of basic fibroblast growth factor in a patient with familial glomangioma. *Br J Dermatol* 2002;146:518-22.
- 155) **Cox CM, Poole TJ.** Angioblast differentiation is influenced by the local environment: FGF-2 induces angioblasts and patterns vessel formation in the quail embryo. *Dev Dyn* 2000;218:371-82.
- 156) **Happle R.** Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2295-305.
- 157) **Soto J.** Patología y Patogénesis de los hemangiomas *An Sist Sanit Navar* 2004;27 (Supl 1):27-31.
- 158) **Larralde M, Abad ME, Luna PC, Hoffner MV.** Capillary malformation-arteriovenous malformation: a clinical review of 45 patients. *Int J Dermatol* 2014;53:458-61.
- 159) **Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA.** Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994;93:2357-64.
- 160) **Jia J, Zhao YF.** Biomarkers: important clues to the pathogenesis of infantile haemangioma and their clinical significance. *Chin J Dent Res* 2010;13:105-8.
- 161) **Bhagalia SR, Pardhe N, Gupta M, Jain M.** Juvenile hemangioma: A case report with an emphasis on its clinical phases (evolution and involution), and immunohistochemically distinctive physiologic differences. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15:316-9.
- 162) **Wang L, Gao T, Wang G.** Expression of Prox1, D2-40, and WT1 in spindle cell hemangioma. *J Cutan Pathol* 2014;41:447-50.
- 163) **Drut R, Altamirano E.** Endothelial cells of intramuscular (infantile) hemangioma express glut1. *Int J Surg Pathol* 2007;15:166-8.
- 164) **Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M.** A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest* 1999;104:1343-51.

-
- 165) Cheifetz S, Bellón T, Calés C, Vera S, Bernabeu C, Massagué J, Letarte M. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem* 1992;267:19027-30.
- 166) Ma X, Labinaz M, Goldstein J, Miller H, Keon WJ, Letarte M, O'brien E. Endoglin is overexpressed after arterial injury and is required for transforming growth factor-beta-induced inhibition of smooth muscle cell migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2546-52.
- 167) Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. Immunocytochemical detection of endoglin is indicative of angiogenesis in malignant melanoma. *Anticancer Res* 1998;18:2701-10.
- 168) Burrows FJ, Derbyshire EJ, Tazzari PL, Amlot P, Gazdar AF, King SW, *et al.* Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy. *Clin Cancer Res* 1995;1:1623-34.
- 169) Duff SE, Li C, Garland JM, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *FASEB J* 2003;17:984-92.
- 170) Botella LM, Sanchez-Elsner T, Sanz-Rodriguez F, Kojima S, Shimada J, Guerrero-Esteo M, *et al.* Transcriptional activation of endoglin and transforming growth factor-beta signaling components by cooperative interaction between Sp1 and KLF6: their potential role in the response to vascular injury. *Blood* 2002;100:4001-10.
- 171) Conley BA, Smith JD, Guerrero-Esteo M, Bernabeu C, Vary CP. Endoglin, a TGF-beta receptor-associated protein, is expressed by smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2000;153:323-35.
- 172) Wang JM, Kumar S, Van Agthoven A, Kumar P, Pye D, Hunter RD. Irradiation induces up-regulation of E9 protein (CD105) in human vascular endothelial cells. *Int J Cancer* 1995;62:791-6.
- 173) van de Kerkhof PC, Rulo HF, van Pelt JP, van Vlijmen-Willems IM, De Jong EM. Expression of endoglin in the transition between psoriatic uninvolved and involved skin. *Acta Derm Venereol* 1998;78:19-21.
- 174) Westphal JR, Willems HW, Schalkwijk CJ, Ruiter DJ, de Waal RM. A new 180-kDa dermal endothelial cell activation antigen: in vitro and in situ characteristics. *J Invest Dermatol* 1993;100:27-34.
- 175) Marazuela M, Sánchez-Madrid F, Acevedo A, Larrañaga E, de Landázuri MO. Expression of vascular adhesion molecules on human endothelia in autoimmune thyroid disorders. *Clin Exp Immunol* 1995;102:328-34.
- 176) Miller DW, Graulich W, Karges B, Stahl S, Ernst M, Ramaswamy A, *et al.* Elevated expression of endoglin, a component of the TGF-beta-receptor complex, correlates with proliferation of tumor endothelial cells. *Int J Cancer* 1999;81:568-72.
- 177) Matsubara S, Bourdeau A, terBrugge KG, Wallace C, Letarte M. Analysis of endoglin expression in normal brain tissue and in cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 2000;31:2653-60.
- 178) Adam PJ, Clesham GJ, Weissberg PL. Expression of endoglin mRNA and protein in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:33-7.
- 179) Lastres P, Bellón T, Cabañas C, Sánchez-Madrid F, Acevedo A, Gougos A, *et al.* Regulated expression on human macrophages of endoglin, an Arg-Gly-Asp containing surface antigen. *Eur J Immunol* 1992;22:393-7.

-
- 180) **O'Connell PJ, Mckenzie A, Fisicaro N, Rockman SP, Pearse MJ, d'Apice AJ.** Endoglin: a 180-kD endothelial cell and macrophage restricted differentiation molecule. *Clin Exp Immunol* 1992;90:154-9.
- 181) **Sanz-Rodríguez F, Guerrero-Esteo M, Botella LM, Banville D, Vary CP, Bernabéu C.** Endoglin regulates cytoskeletal organization through binding to ZRP-1, a member of the Lim family of proteins. *J Biol Chem* 2004;279:32858-68.
- 182) **Gougos A, St Jacques S, Greaves A, O'Connell PJ, d'Apice AJ, Bühring HJ, et al.** Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol* 1992;4:83-92.
- 183) **Diez-Marqués L, Ortega-Velázquez R, Langa C, Rodríguez-Barbero A, López-Novoa JM, Lamas S, Bernabéu C.** Expression of endoglin in human mesangial cells: modulation of extracellular matrix synthesis. *Biochim Biophys Acta* 2002;1587:36-44.
- 184) **Rodríguez-Barbero A, Obreo J, Eleno N, Rodríguez-Peña A, Düwel A, Jerkic M, et al.** Endoglin expression in human and rat mesangial cells and its upregulation by TGF-beta1. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;282:142-7.
- 185) **Pérez-Gómez E, Eleno N, López-Novoa JM, Ramírez JR, Velasco B, Letarte M, et al.** Characterization of murine S-endoglin isoform and its effects on tumor development. *Oncogene* 2005;24:4450-61.
- 186) **Quintanilla M, Ramírez JR, Pérez-Gómez E, Romero D, Velasco B, Letarte M, et al.** Expression of the TGF-beta coreceptor endoglin in epidermal keratinocytes and its dual role in multistage mouse skin carcinogenesis. *Oncogene* 2003;22:5976-85.
- 187) **Bühring HJ, Müller CA, Letarte M, Gougos A, Saalmüller A, van Agthoven AJ, Busch FW.** Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia* 1991;5:841-7.
- 188) **Altomonte M, Montagner R, Fonsatti E, Colizzi F, Cattarossi I, Brasoveanu LI, et al.** Expression and structural features of endoglin (CD105), a transforming growth factor beta1 and beta3 binding protein, in human melanoma. *Br J Cancer* 1996;74:1586-91.
- 189) **Liu J, Wang XB, Park DS, Lisanti MP.** Caveolin-1 expression enhances endothelial capillary tubule formation. *J Biol Chem* 2002;277:10661-8.
- 190) **Qu R, Silver MM, Letarte M.** Distribution of endoglin in early human development reveals high levels on endocardial cushion tissue mesenchyme during valve formation. *Cell Tissue Res* 1998;292:333-43.
- 191) **Arthur HM, Ure J, Smith AJ, Renforth G, Wilson DI, Torsney E, et al.** Endoglin, an ancillary TGFbeta receptor, is required for extraembryonic angiogenesis and plays a key role in heart development. *Dev Biol* 2000;217:42-53.
- 192) **Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, et al.** Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science* 1999;284:1534-7.
- 193) **Li C, Hampson IN, Hampson L, Kumar P, Bernabeu C, Kumar S.** CD105 antagonizes the inhibitory signaling of transforming growth factor beta1 on human vascular endothelial cells. *FASEB J* 2000;14:55-64.
- 194) **Barbara NP, Wrana JL, Letarte M.** Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-beta superfamily. *J Biol Chem* 1999;274:584-94.

- 195) **Letarmendía A, Lastres P, Almendro N, Raab U, Bühring HJ, Kumar S, Bernabéu C.** Endoglin, a component of the TGF-beta receptor system, is a differentiation marker of human choriocarcinoma cells. *Int J Cancer* 1998;76:541-6.
- 196) **López-Casillas F, Cheifetz S, Doody J, Andres JL, Lane WS, Massagué J.** Structure and expression of the membrane proteoglycan betaglycan, a component of the TGF-beta receptor system. *Cell* 1991;67:785-95.
- 197) **Letamendía A, Lastres P, Botella LM, Raab U, Langa C, Velasco B, et al.** Role of endoglin in cellular responses to transforming growth factor-beta. A comparative study with betaglycan. *J Biol Chem* 1998;273:33011-9.
- 198) **Gougos A, Letarte M.** Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells. *J Biol Chem* 1990;265:8361-4.
- 199) **Guerrero-Esteo M, Sánchez-Elsner T, Letamendía A, Bernabéu C.** Extracellular and cytoplasmic domains of endoglin interact with the transforming growth factor-beta receptors I and II. *J Biol Chem* 2002;277:29197-209.
- 200) **St-Jacques S, Cymerman U, Pece N, Letarte M.** Molecular characterization and in situ localization of murine endoglin reveal that it is a transforming growth factor-beta binding protein of endothelial and stromal cells. *Endocrinology* 1994;134:2645-57.
- 201) **Jovine L, Qi H, Williams Z, Litscher E, Wassarman PM.** The ZP domain is a conserved module for polymerization of extracellular proteins. *Nat Cell Biol* 2002;4:457-61.
- 202) **Jovine L, Darie CC, Litscher ES, Wassarman PM.** Zona pellucida domain proteins. *Annu Rev Biochem* 2005;74:83-114.
- 203) **Bellón T, Corbí A, Lastres P, Cales C, Cebrián M, Vera S, et al.** Identification and expression of two forms of the human transforming growth factor-beta-binding protein endoglin with distinct cytoplasmic regions. *Eur J Immunol* 1993;23:2340-5.
- 204) **Guerrero-Esteo M, Lastres P, Letamendia A, Perez-Alvarez MJ, Langa C, Lopez LA, et al.** Endoglin overexpression modulates cellular morphology, migration, and adhesion of mouse fibroblasts. *Eur J Cell Biol* 1999;78:614-23.
- 205) **Conley BA, Koleva R, Smith JD, Kacer D, Zhang D, Bernabéu C, Vary CP.** Endoglin controls cell migration and composition of focal adhesions: function of the cytosolic domain. *J Biol Chem* 2004;279:27440-9.
- 206) **García-Cardena G, Martasek P, Masters BS, Skidd PM, Couet J, Li, S, et al.** Dissecting the interaction between nitric oxide synthase (NOS) and caveolin. Functional significance of the nos caveolin binding domain in vivo. *J Biol Chem* 1997;272:25437-40.
- 207) **Toporsian M, Gros R, Kabir MG, Vera S, Govindaraju K, Eidelman DH, et al.** A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Circ Res* 2005;96:684-92.
- 208) **Jerkic M, Rivas-Elena JV, Prieto M, Carron R, Sanz-Rodriguez F, Perez-Barriocanal F, et al.** Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *FASEB J* 2004;18:609-11.
- 209) **Jerkic M, Rodríguez-Barbero A, Prieto M, Toporsian M, Pericacho M, Rivas-Elena JV, et al.** Reduced angiogenic responses in adult Endoglin heterozygous mice. *Cardiovasc Res* 2006;69:845-54.
- 210) **Hering S, Sarmiento F, Valle L.** Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los hemangiomas. *Rev Argent Dermatol* 2006;87:54-66.

- 211) Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986;3:331-2.
- 212) Drolet B, Esterly N, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341:173-81.
- 213) Kim H, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:962-72.
- 214) Tang JL, Sun L, Tang JP, Zhou B. Clinical analysis of 94 cases of infantile ulcerated hemangioma]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015;17:196-8.
- 215) Su L, Wang D, Fan X. Comprehensive therapy for hemangioma presenting with Kasabach-Merritt syndrome in the maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:92-8.
- 216) Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 1997;131:643-6.
- 217) Ceisler E, Santos L, Blei F. Periorcular hemangiomas: What every physician should know. *Pediatr Dermatol* 2004;21:1-9.
- 218) Budimir I, Demirović A, Iveković R, Pažanin L. Epithelioid hemangioma of the orbit: case report. *Acta Clin Croat* 2015;54:92-5.
- 219) Riding K. Subglottic hemangioma: a practical approach. *J Otolaryngol* 1992;21:419-21.
- 220) Lin F, Ding W, Guo C, Liu L. A Rare subglottic capillary hemangioma. *J Thorac Oncol* 2015;20:1503-4.
- 221) Hamir Basah Z, Mohamad I, Ramza Ramil R, Gayadh MK, Mutum SS. Nasal bridge intramuscular hemangioma. *Case Rep Otolaryngol* 2015;2015:412625.
- 222) Kim JM, Chung WJ, Jang BK, Hwang JS, Kim YH, Kwom JH, Choi MS. Hemorrhagic hemangioma in the liver: A case report. *World J Gastroenterol* 2015;21:7326-30.
- 223) Cherian J, Sayama CM, Adesina AM, Lam SK, Luerssen TG, Jea A. Multilevel thoracic hemangioma with spinal cord compression in a pediatric patient: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2014;30:1571-6.
- 224) Huther M, Gronier C, Lipsker D. Infantile segmental hemangioma without facial involvement: A cutaneous marker of vascular malformations such as in PHACE syndrome? *Ann Dermatol Venereol* 2015;142:563-6.
- 225) Bélanger Quintana A, Aparicio Meix JM, Quintana Castilla A. Síndrome de Pascual – Castroviejo II: asociación de hemangioma facial, alteración de fosa posterior y cardiopatía congénita. *An Esp Pediatr* 2002;57:588-9.
- 226) Werner JA, Dünne AA, Folz BJ, Rochels R, Bien S, Ramaswamy A, Lippert BM. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:141-9.
- 227) Escribano D, Gallego M, Galindo A, Delgado MD, et al. Diagnóstico prenatal de hemangioma cutáneo fetal. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45:571-4.
- 228) Martínez de la Cuesta A. Estudios de imagen en el diagnóstico de los hemangiomas y malformaciones vasculares. *An Sist Sanit Navar* 2004;27 (Suppl 1):71-80.
- 229) Domoto S, Kimura F, Uwabe K, Koike H, Tabata M, Iguchi A, Niinami H. Diagnostic features of cardiac cavernous hemangioma in the right ventricle on magnetic resonance imaging. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015. [Epub ahead of print]

- 230) Levine E, Wetzel LH, Neff JR. MR imaging and CT of extrahepatic cavernous hemangiomas. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:1299-304.
- 231) Yoshida H, Yusa H, Ueno E. Use of Doppler color flow imaging for differential diagnosis of vascular malformations: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:369-74.
- 232) Foley WD, Karcaaltincaba M. Computed tomography angiography: principles and clinical applications. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27 (Suppl 1):S23-30.
- 233) Bliznak J, Staple TW. Radiology of angiodysplasias of the limb. *Radiology* 1974;110:35-44.
- 234) Arce VJD, García BC, Otero OJ, Villanueva AE. Anomalías Vasculares de partes blandas: imágenes diagnósticas. *Rev Chil Radiol* 2007;13:109-21.
- 235) García R, Kreindel T, Giachetti A. Malformaciones vasculares: claves diagnósticas para el radiólogo. *Rev Argent Radiol* 2012;76:301-13.
- 236) Burrows PE, Mulliken JB, Fellows KE, Strand RD. Childhood hemangiomas and vascular malformations: angiographic differentiation. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:483-8.
- 237) Almaraz RL, Gutiérrez JC, Bieler CB, Hernández AH, González ME, Villar GR. Infantile vascular tumors. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:143.e1-143.e15.
- 238) Sobrino, Garrido A, López T, Santa-Cruz T, Belda O, Márquez JL. Hemangioma de esófago superior tratado con éxito mediante láser. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:552-3.
- 239) Salazar-Murillo R, García-Pacheco S, González-Blanco MJ, Bolívar-Montesa P, Campos-García S. Propranolol: tratamiento del hemangioma capilar con afectación orbitaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012;87:411-4.
- 240) Prada F, Mortera C, Bartrons J, Rissech M, Jiménez L, Carretero J, et al. Coartación aórtica compleja y síndrome de PHACE. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1367-70.
- 241) Enjolras O. Congenital hemangiomas. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:367-71.
- 242) Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr* 1996;128:329-35.
- 243) Larralde M, Solé JJ, Luna PC, Mosquera T, Abad ME. Rapidly involuting congenital hemangiomas. Twenty five case series. *Arch Argent Pediatr* 2014;112:e61-5.
- 244) Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas: rapidly involuting and noninvoluting congenital hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7:307-11.
- 245) del Pozo J, López-Gutiérrez JC, Gómez-Tellado M, Nistal M, Soler R, Sacristán F, Tovar JA. Capillary-lymphatic malformation, kaposiform hemangioendothelioma and delayed Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Dermatol* 2011;28:439-43.
- 246) Vin-Christian K, McCalmont T, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor that can mimic hemangioma of infancy. *Arch Dermatol* 1997;133:1573-8.
- 247) Chu CY, Hsiao CH, Chiu HC. Transformation between Kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Dermatology* 2003;206:334-7.
- 248) Uceda M, García A, Pérez R. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico del hemangiopericitoma facial: caso clínico. *Cir plást iberolatinoam* 2014;40:99-105.
- 249) Geronemus RG, Ashinoff R. The medical necessity of evaluation and treatment of port-wine stains. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:76-9.

- 250) Thomson J, Greig A, Lloyd C, Morrison D, Flohr C. PHACE syndrome misdiagnosed as a port-wine stain. *BMJ Case Rep* 2015;2015. pii:bcr2015209889.
- 251) Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, Lacour JP, Barbarot S, Vabres P, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:473-80.
- 252) El Meriague FZ, Daoudi R. Sturge Weber syndrome associated with glaucoma: report of a case. *Pan Afr Med J* 2014;18:338.
- 253) Dereure O. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains: causative role of postzygotic somatic mutations in GNAQ. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140:658-9.
- 254) Ünlü E, Şahin T. A Neonatal Case of Phacomatosis Pigmentovascularis Type IIa. *Balkan Med J* 2015;32:129-30.
- 255) Byrom L, Surjana D, Yoong C, Zappala T. Red-white and blue baby: a case of phacomatosis pigmentovascularis type V. *Dermatol Online J* 2015;21. pii:13030/qt2b0980p8.
- 256) Happle R. Phacomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol* 2005;141:385-8.
- 257) Segatto MM, Schmitt EU, Hagemann LN, Silva RC, Cattani CA. Phacomatosis pigmentovascularis type IIa--case report. *An Bras Dermatol* 2013;88 (Suppl 1):85-8.
- 258) Popescu MD, Burnei G, Draghici L, Draghici I. Proteus Syndrome: a difficult diagnosis and management plan. *J Med Life* 2014;7:563-6.
- 259) Balaji SM. Fronto-temporal cerebriform connective tissue nevus in Proteus syndrome. *Indian J Dent Res* 2014;25:828-31.
- 260) Palanca Arias D, Rius Gordillo N, García Fructuoso G, Candela Cantó S, Sola Martínez T, Palomeque Rico A. Cobb syndrome or cutaneomeningospinal angiomatosis. *An Pediatr (Barc)* 2010;73:109-11.
- 261) Clark MT, Brooks EL, Chong W, Pappas C, Fahey M. Cobb Syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Pediatr Neurol* 2008;39:423-5.
- 262) Chessa Ricotti G, De Bernardi A, Corti P, Tofani S. Cutis marmorata telangiectasica congenita. Description of 2 further cases. *Pediatr Med Chir* 1990;12:285-7.
- 263) De Maio C, Pomero G, Delogu A, Briatore E, Bertero M, Gancia P. Cutis marmorata telangiectatica congénita in a preterm female newborn: case report and review of the literatura. *Pediatr Med Chir* 2014;36:90.
- 264) Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997;13:375-423.
- 265) Redondo P, Aguado L, Martínez-Cuesta A. Actualización en malformaciones venosas. *An Sist Sanit Navar* 2010;33:297-308.
- 266) Sharma D, Lamba S, Pandita A, Shastri S. Klippel-trénaunay syndrome - a very rare and interesting syndrome. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015;9:1-4.
- 267) Pérez A, Ruiz M, Contreras C. Síndrome de Klippel-Trénaunay: a propósito de un caso en un lactante. *Rev Argent dermatol* 2013;94:27-28.
- 268) Oranje AP. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Dermatol* 1986;3:304-10.
- 269) Tyrrel RT, Baumgartner BR, Montemayor KA. Blue rubber bleb nevus syndrome: CT diagnosis of intussusception. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:105-6.

- 270) **Wong CH, Tan YM, Chow WC, Tan PH, Wong WK.** Blue rubber bleb nevus syndrome: a clinical spectrum with correlation between cutaneous and gastrointestinal manifestations. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1000-2.
- 271) **Hidalgo SF, Toranzo EM, Nalotto L, Pedreira RL.** Maffucci syndrome. *Med Clin (Barc)* 2012;138:322.
- 272) **Ramírez-Bollas J, Padilla-Rosciano A, Romero-Y Huesca A, Lavín-Lozano AJ, Medina-Castro JM, Dubón-García E, Turcios-Cadenas ER.** Maffucci's syndrome. Case reports and literature review. *Cir Cir* 2005;73:217-21.
- 273) **Fikri M, Chaoui I, El Quessar A, El Hassani MR, Chakir N, Boukrissi N, Jiddane M.** Maffucci syndrome: an historical case. *Arch Pediatr* 2006;13:1413-5.
- 274) **Posadas MD, Viejo Stuart S, Romano O, Giamello A.** Gorham-Stout syndrome: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18 (Supl):81-3.
- 275) **Gontijo GM, Pinto CA, Rogatto Sr, Cunha IW, Aguiar S Jr, Alves CA.** Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome with deforming lipomatous hamartomas in infant--case report. *An Bras Dermatol* 2013;88:982-5.
- 276) **Fuentes S, Delgado D, Martí E, Gallego M, Tejedor R, Moreno C, Gómez A.** Tratamiento de las malformaciones linfáticas mediante esclerosis con OK-432. Nuestra experiencia. *Cir Pediatr* 2010;23:88-91.
- 277) **Del Pozo J, Gómez M, López J.** Malformaciones vasculares en la infancia. *Actas Dermosifiliogr* 2012;10:661-78.
- 278) **Williams EF 3rd, Stanislav P, Dupree M, Mourtzikos K, Mihm M, Shannon L.** Hemangiomas in infants and children: an algorithm for intervention. *Arch Facial Plast Surg* 2000;2:103-11.
- 279) **Ames JA, Sykes JM.** Current trends in medical management of infantile hemangioma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;23:286-91.
- 280) **López-Gutiérrez JC.** Propranolol and haemangiomas. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:461.
- 281) **Aly MM, Hamza AF, Abdel Kader HM, Saafan HA, Ghazy MS, Ragab IA.** Therapeutic superiority of combined propranolol with short steroids course over propranolol monotherapy in infantile hemangioma. *Eur J Pediatr* 201;174:1503-9.
- 282) **Léauté C.** Propranolol in infantile hemangiomas. *Arch Pediatr* 2015;22:452-5.
- 283) **Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich HP, Burrows PE.** Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1647-54.
- 284) **Marler JJ, Rubin JB, Trede NS, Connors S, Grier H, Upton J, et al.** Successful antiangiogenic therapy of giant cell angioblastoma with interferon alfa 2b: report of 2 cases. *Pediatrics* 2002;109:E37.
- 285) **Blei F.** Kaposiform hemangioendothelioma: therapeutic efficacy for an enigmatic diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:551-2.
- 286) **Wang Z, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X, Zheng S.** Steroid-resistant kaposiform hemangioendothelioma: a retrospective study of 37 patients treated with vincristine and long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:577-80.
- 287) **Wang X, Wang J, Hu W, Wang L, Li Y.** Combined therapy against recurrent and intracranial invasion of sinonasal hemangiopericytoma: A case report. *Oncol Lett* 2015;10:287-90.

- 288) **Yang B, Yang O, Guzman J, Nguyen P, Crouzet C, Osann KE, et al.** Intraoperative, real-time monitoring of blood flow dynamics associated with laser surgery of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg Med* 2015;47:469-75.
- 289) **Hartman EH, Spauwen PH, Rieu PN.** Surgical treatment of hemangiomas and vascular malformations in functional areas. *Pediatr Surg Int* 1996;11:308-11.
- 290) **Redondo P.** Malformaciones vasculares (II). Diagnóstico, histopatología y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:219-35.
- 291) **Lee BB, Bergan JJ.** Advanced management of congenital vascular malformations: a multidisciplinary approach. *Cardiovasc Surg* 2002;10:523-33.
- 292) **Rothfleisch JE, Kossan MK, Levine VJ, Ashinoff R.** Laser treatment of congenital and acquired vascular lesions: a review. *Dermatol Clin* 2002;20:1-18.
- 293) **Fernández Alonso L.** Tratamiento quirúrgico de las malformaciones vasculares. *An Sist Sanit Navar* 2004;27 (Suppl 1):127-32.
- 294) **Cabrera J, Redondo P.** Tratamiento esclerosante de las malformaciones vasculares. *An Sist Sanit Navar* 2004;27 (Suppl 1):117-26.
- 295) **Szuba A, Skobe M, Karkkainen MJ, Shin WS, Beynet DP, Rockson DP, et al.** Therapeutic lymphangiogenesis with F VEGFC. *FASEB J* 2002;16:1985-7.
- 296) **Yoon YS, Murayama T, Gravereaux E, Tkebuchava T, Silver M, Curry C, et al.** VEGF-C gene therapy augments postnatal lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphedema. *J Clin Invest* 2003;111:717-25.
- 297) **Tammela T, Saaristo A, Holopainen T, Lyytikä J, Kotronen A, Pitkonen M, et al.** Therapeutic differentiation and maturation of lymphatic vessels after lymph node dissection and transplantation. *Nat Med* 2007;13:1458-66.
- 298) **Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, et al.** Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies *Eur J Pediatr* 2015;174:1579-84.
- 299) **Hand JL, Frieden IJ.** Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet* 2002;108:257-64.
- 300) **Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF.** Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013;131:99-108.
- 301) **Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ; Section on Dermatology, Section on Otolaryngology–Head and Neck Surgery, and Section on Plastic Surgery.** Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics* 2015;136:e1060-104.
- 302) **Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, Stoler MH, Folpe AL, Weiss SW.** Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:559-68.
- 303) **Leon-Villapalos J, Wolfe K, Kangesu L.** GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations. *Br J Plast Surg* 2005;58:348-52.
- 304) **Redondo P, Fernández M.** Protocol for the treatment of haemangiomas and/or vascular malformations. *An Sist Sanit Navar* 2004;27 (Suppl 1):133-40.
- 305) **Quackenbush EJ, Letarte M.** Identification of several cell surface proteins of non-T, non-B acute lymphoblastic leukemia by using monoclonal antibodies. *J Immunol* 1985;134:1276-85.

-
- 306) **Goumans MJ, Liu Z, ten Dijke P.** TGF-beta signaling in vascular biology and dysfunction. *Cell Res* 2009;19:116-27.
- 307) **Gore B, Izikki M, Mercier O, Dewachter L, Fadel E, Humbert M, et al.** Key role of the endothelial TGF-beta/ALK1/endoglin signaling pathway in humans and rodents pulmonary hypertension. *PLoS One* 2014;9:e100310.
- 308) **Lebrin F, Mummery CL.** Endoglin-mediated vascular remodeling: mechanisms underlying hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:25-32.
- 309) **Jerkic M, Rivas-Elena JV, Santibanez JF, Prieto M, Rodriguez-Barbero A, Perez-Barriocanal F, et al.** Endoglin regulates cyclooxygenase-2 expression and activity. *Circ Res* 2006;99:248-56.
- 310) **ten Dijke P, Goumans MJ, Pardali E.** Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. *Angiogenesis* 2008;11(1):79-89.
- 311) **Ciocalteu A, Saftoiu A, Pirici D, Georgescu CV, Cartana T, Gheonea DI, et al.** Tumor neoangiogenesis detection by confocal laser endomicroscopy and anti-CD105 antibody: Pilot study. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7:361-8.
- 312) **Dallas NA, Samuel S, Xia L, Fan F, Gray MJ, Lim SJ, Ellis LM.** Endoglin (CD105): a marker of tumor vasculature and potential target for therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:1931-7.
- 313) **Costello B, Li C, Duff S, Butterworth D, Khan A, Perkins M, et al.** Perfusion of 99Tcm-labeled CD105 Mab into kidneys from patients with renal carcinoma suggest that CD105 is a promising vascular target. *Int J Cancer* 2004;109:436-41.
- 314) **Takahashi N, Haba A, Matsuno F, Seon BK.** Antiangiogenic therapy of established tumors in human skin/severe combined immunodeficiency mouse chimeras by anti-endoglin (CD105) monoclonal antibodies, and synergy between anti-endoglin antibody and cyclophosphamide. *Cancer Res* 2001;61:7846-54.
- 315) **Takahashi N, Kawanishi-Tabata R, Haba A, Tabata M, Haruta Y, Tsai H, Seon BK.** Association of serum endoglin with metastasis in patients with colorectal, breast, and other solid tumors, and suppressive effect of chemotherapy on the serum endoglin. *Clin Cancer Res* 2001;7:524-32.
- 316) **Pappa CA, Alexandrakis MG, Boula A, Psarakis FE, Kolovou A, Bantouna V, et al.** Emerging roles of endoglin/CD105 and angiogenic cytokines for disease development and progression in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 2013;31:201-5.
- 317) **Alexandrakis MG, Neonakis IK, Pappa CA, Konsolas I, Kokonozaki M, Vyzoukaki R, et al.** Immunohistochemical expression of endoglin offers a reliable estimation of bone marrow neoangiogenesis in multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:1503-9.
- 318) **Chen Y, Hao Q, Kim H, Su H, Letarte M, Karumanchi SA, et al.** Soluble endoglin modulates aberrant cerebral vascular remodeling. *Ann Neurol* 2009;66:19-27.